



Vacunas

GREGORY A. POLAND
JENNIFER A. WHITAKER

Vacunas

EDITOR

Gregory A. Poland, MD, FIDSA, MACP,
FRCP (LONDON)

*Mary Lowell Leary Emeritus Professor of Medicine, Infectious Diseases, and
Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics
Distinguished Investigator of the Mayo Clinic
Director, Mayo Vaccine Research Group Mayo Clinic
Rochester, MN, United States*

EDITORA ASOCIADA

Jennifer A. Whitaker, MD, MS

*Assistant Professor of Medicine
Infectious Diseases
Mayo Clinic
Rochester, MN, United States*



Índice de capítulos

Cubierta

Portada

Página de créditos

Colaboradores

Prólogo

Capítulo 1: Seguridad vacunal

Introducción

Ejemplos de reacciones adversas

Aspectos clínicos de la seguridad vacunal

Poblaciones especiales

Valoración y control de la seguridad vacunal

Vigilancia de la seguridad vacunal durante las respuestas de salud pública

Seguridad de vacunas adyuvadas utilizadas en EE. UU.

Algunas preocupaciones sobre la seguridad de las vacunas

Cómo se analizan y se convierten en decisiones políticas las pruebas sobre la seguridad vacunal

Indemnización por lesiones vacunales

Conclusión

Descargo de responsabilidad

Capítulo 2: Estrategias de comunicación interpersonal para aumentar la aceptación de las vacunas en los adultos

Antecedentes

Consideraciones generales sobre las intervenciones de comunicación interpersonal

Introducción a estrategias para la comunicación profesional-paciente

Comunicación con supuestos

Entrevista motivacional

Entrevista basada en el estilo cognitivo

Contenido del mensaje

Desmontando mitos

Conclusión

Agradecimientos

Capítulo 3: Consideraciones especiales sobre las vacunas en los ancianos

Introducción

La edad, un riesgo sociodemográfico para enfermar

Edad, presentación clínica y enfermedades evitables con la vacunación

Edad y presentación del herpes zóster

Edad y repercusión de las vacunas sobre los resultados

Inmunosenescencia y factores que influyen en ella

Estrategias para vencer los efectos de la inmunosenescencia

Obstáculos para la vacunación

Utilización de las vacunas en los cuidados prolongados

Necesidades futuras

Resumen

Capítulo 4: Vacunas contra el herpes zóster: ¿qué novedades hay?

Herpes zóster

Vacuna contra el herpes zóster: virus vivos

Vacuna contra el herpes zóster: virus inactivados

Vacuna contra el herpes zóster: de subunidades

Mecanismo de acción y capacidad inmunógena de la vacuna HZ/su

Relación coste-eficacia de las vacunas ZVL y HZ/su

Importancia de la eficacia de la vacuna HZ/su en las personas mayores

Capítulo 5: Vacunas frente al virus del Zika: situación actual

Historia y epidemiología del virus del Zika

Enfermedad por el virus del Zika

Medidas de salud pública

Aspectos inmunológicos de la infección por el virus del Zika

Tendencias actuales en el desarrollo de vacunas

Cuestiones y limitaciones científicas, legislativas y éticas en el diseño y estudio de vacunas frente al virus del Zika

Resumen

Capítulo 6: Vacunas contra la gripe: ¿son eficaces o no?

Virus de la gripe humana

Tipos de vacuna contra la gripe

Formulación de las vacunas contra la gripe

Diseño de estudios de eficacia y efectividad de las vacunas

Criterios de valoración en los estudios de eficacia y efectividad de las

vacunas contra la gripe

Efecto directo en diferentes poblaciones

Protección indirecta e inmunidad de grupo

Vacunación repetida

Conclusión

Capítulo 7: Uso práctico de las vacunas antimeningocócicas: a quién y cuándo vacunar

Introducción

Antecedentes de las vacunas antimeningocócicas

Vacunas de polisacáridos

Vacunas conjugadas de polisacáridos-proteínas

Vacunas contra el grupo capsular B

Recomendaciones y razones del Advisory Committee on Immunization Practices

Vacunación sistemática

No recomendada

Vacunas del grupo B

Vacunación sistemática

Basadas en la toma de decisiones clínicas

Precauciones y contraindicaciones

Control de los brotes meningocócicos

Perspectivas futuras

Capítulo 8: Inmunología de las vacunas: ¿qué necesitan saber los profesionales clínicos?

Introducción

Inducción de una respuesta inmunitaria protectora: repaso terminológico

Diferentes formas de inmunidad protectora: fenotipos inmunitarios efectores

Diferentes tipos de vacunas

Adyuvantes

Direcciones futuras en la inmunología de las vacunas: conclusiones

Capítulo 9: Uso de las vacunas en los adultos inmunodeprimidos: problemas y soluciones

Introducción

Principios generales

Vacunas de microorganismos vivos atenuados

Espectro de anfitriones inmunodeprimidos

Momento de la vacunación

Trastornos y tratamientos inmunodepresores específicos

Vacunas para contactos familiares de personas inmunodeprimidas y personal sanitario que trabaja con personas inmunodeprimidas

Vacunas de microorganismos inactivados

Vacunas antineumocócicas

Vacunas contra el tétanos, la difteria y la tos ferina

Vacunas antimeningocócicas

Vacunas contra *Haemophilus influenzae* de tipo B

Vacunas contra la hepatitis

Vacunas contra el virus del papiloma humano

Vacunas de microorganismos vivos

Vacunas de microorganismos vivos para viajeros

Conclusiones

Capítulo 10: Vacunas para viajeros adultos: ¿cuándo y por qué?

Vacunas para viajeros adultos: ¿cuándo y por qué?

Vacuna contra la hepatitis A

Vacuna contra la hepatitis B

Vacuna antitifoidea

Vacuna contra la fiebre amarilla

Vacuna antimeningocócica

Vacuna anticolérica

Vacuna contra la encefalitis japonesa

Vacuna antirrábica

Vacuna antipoliomielítica

Vacuna contra la encefalitis transmitida por garrapatas

Conclusión

Agradecimientos

Capítulo 11: Vacunación del personal sanitario

Definiciones

Vacunación previa a la exposición

Profilaxis posterior a la exposición

Agradecimientos

Capítulo 12: Vacunas antineumocócicas en los adultos: ¿a quién, qué, cuándo?

Introducción

Características epidemiológicas de la enfermedad neumocócica en los adultos

Vacunas antineumocócicas para los adultos

Calendario de vacunación y uso/recomendaciones

Consideraciones de salud pública

Descargo de responsabilidad

Índice alfabético

Página de créditos



Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Vaccinations

Copyright © 2019 Elsevier, Inc. All rights reserved.

ISBN: 978-0-323-66210-9

This translation of *Vaccinations*, 1e, by Gregory A. Poland and Jennifer A. Whitaker, was undertaken by Elsevier España, S.L.U., and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta traducción de *Vaccinations*, 1.ª ed., de Gregory A. Poland y Jennifer A. Whitaker, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Vacunas, 1.ª ed., de Gregory A. Poland y Jennifer A. Whitaker

©2020 Elsevier España, S.L.U.

ISBN: 978-84-9113-568-5

eISBN: 978-84-9113-643-9

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier

información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidas en esta obra.

Revisor científico:

Juan Manuel Igea

Doctor en Medicina y Cirugía

Especialista en Alergología e Inmunología Clínica

Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica

Servicios editoriales: GEA CONSULTORÍA EDITORIAL S.L.

Depósito legal: B 20161-2019

Impreso en Polonia

Colaboradores

Tom T. Shimabukuro, MD, MPH, MBA, Deputy Director
Immunization Safety Office
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, GA, United States

Jonathan Duffy, MD, MPH, Medical Officer
Immunization Safety Office
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, GA, United States

John R. Su, MD, PhD, MPH, Medical Officer
Division of Healthcare Quality Promotion
CDC
Atlanta, GA, United States

Saad B. Omer, MBBS, MPH, PhD, Professor
Global Health, Epidemiology, and Pediatrics, Emory University, Schools of
Public Health & Medicine & Emory Vaccine Center
Atlanta, GA, United States

Caroline M. Poland, LMHC, LCAC, CCTP, NCC, Director, Taylor
University Counseling Center
Licensed Mental Health Counselor, Licensed Clinical Addictions Counselor
Taylor University
Upland, IN, United States

**Stefan Gravenstein, MD, MPH, MPH (hon), FACP, AGSF,
FGSA,** Professor, Warren Alpert Medical School and Health Services Policy
and Practice
School of Public Health Brown University
Associate Director, Center of Innovation for Long-Term Services and
Supports
Providence Veterans Administration Medical Center
Clinical Director, Healthcentric Advisors
Providence, RI, United States

Anthony L. Cunningham, MBBS, MD, Centre for Virus Research
The Westmead Institute for Medical Research

University of Sydney
Sydney, NSW, Australia

Thomas C. Heineman, MD, PhD, Vice President
Clinical Development
Genocea Biosciences
Cambridge, MA, United States

Myron J. Levin, MD, Professor of Pediatrics and Medicine
University of Colorado School of Medicine
Aurora, CO, United States

Gregory A. Poland, MD, FIDSA, MACP, FRCP (London), Mary Lowell
Leary Emeritus Professor of Medicine, Infectious Diseases, and Molecular
Pharmacology and Experimental Therapeutics
Distinguished Investigator of the Mayo Clinic
Director, Mayo Vaccine Research Group Mayo Clinic
Rochester, MN, United States

Inna G. Ovsyannikova, PhD, Professor of Medicine, Mayo Vaccine
Research Group
Mayo Clinic
Rochester, MN, United States

Richard B. Kennedy, PhD, Professor of Medicine
Co-Director, Mayo Vaccine Research Group
Mayo Clinic
Rochester, MN, United States

Pritish K. Tosh, MD, FIDSA, FACP, Associate Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Mayo Clinic
Rochester, MN, United States

Mark Loeb, MD, MSc, FRCPC, Departments of Pathology and Molecular
Medicine and Health Research Methods, Evidence, and Impact (HEI)
McMaster University
Hamilton, ON, Canada

Lee H. Harrison, MD, Professor of Medicine
University of Pittsburgh
Pittsburgh, PA, United States

Daniel M. Altmann, PhD, Department of Medicine, Imperial College
London, United Kingdom

Jennifer A. Whitaker, MD, MS, Assistant Professor of Medicine

Infectious Diseases
Mayo Clinic
Rochester, MN, United States

Maria D. Mileno, MD, Associate Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
The Warren Alpert Medical School of Brown University
Providence, RI, United States

David J. Weber, MD, MPH, Professor of Medicine and Pediatrics, School of Medicine
Professor of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health
Medical Director, UNC Hospitals' Departments of Hospital Epidemiology and Occupational Health Service
Associate Chief Medical Officer, UNC Health Care
Chapel Hill, NC, United States

Tamara Pilishvili, PhD, MPH, Epidemiologist
Respiratory Diseases Branch
Division of Bacterial Diseases
National Center for Immunizations and Respiratory Diseases
Atlanta, GA, United States

Srinivas Acharya Nanduri, MD, MPH, Epidemiologist
Respiratory Diseases Branch
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, GA, United States

Nancy M. Bennett, MD, MS, Professor of Medicine and Public Health Science
Director, Center for Community Health and Prevention
Co-director, Clinical and Translational Science Institute
University of Rochester School of Medicine and Dentistry
Rochester, NY, USA

Allison T. Chamberlain, MS, PhD, Assistant Professor
Department of Epidemiology
Rollins School of Public Health
Emory University
Atlanta, GA, United States

Elie A. Saade, MD, MPH, Assistant Professor of Medicine
Case Western Reserve University
Geriatric Medicine, Infectious Diseases and Infection Control
University Hospitals Cleveland Medical Center
Researcher, Geriatric Research Education and Clinical Center

Cleveland Veterans Affairs Medical Center
Cleveland, OH, United States

David H. Canaday, MD

Associate Director of Research, Geriatric Research, Education and Clinical
Center (GRECC)
Cleveland, VA, United States
Associate Professor, Division of Infectious Disease, Case Western Reserve
University
Cleveland, OH, United States

H. Edward Davidson, PharmD, MPH, Assistant Professor, Clinical Internal
Medicine

Eastern Virginia Medical School
Partner, Insight Therapeutics, LLC
Norfolk, VA, United States

Lisa F. Han, MPH, Partner, Insight Therapeutics, LLC
Norfolk, VA, United States

Biao Wang, PhD, Vice President of Data Science, Oculys Health
Informatics
Waterloo, ON, Canada

Emily E. Sickbert-Bennett, MS, PhD, Department of Hospital
Epidemiology
University of North Carolina Hospitals
Chapel Hill, NC, United States

Kenneth Valles, BS, Mayo Clinic School of Medicine, Medical Scientist
Training Program
Mayo Clinic
Rochester, MN, United States

**Colleen Lau, MBBS (UWA), MPH & TM (JCU), PhD (UQ), FRACGP, FFTM
(ACTM), FACTM,** NHMRC Fellow
Department of Global Health
Research School of Population Health
ANU College of Health & Medicine
The Australian National University
Canberra, ACT, Australia

John R. Lonks, MD, Associate Professor
Department of Medicine
Division of Infectious Diseases
The Warren Alpert Medical School of Brown University

The Miriam Hospital
Providence, RI, United States

Joseph Metmowlee Garland, MD, Assistant Professor of Medicine,
Clinician Educator
Department of Medicine
Division of Infectious Diseases
The Miriam Hospital
Providence, RI, United States

Martha C. Sanchez, MD, Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
The Warren Alpert Medical School of Brown University
Providence, RI, United States

Gerard J. Nau, MD, PhD, Associate Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
The Warren Alpert Medical School of Brown University
Rhode Island Hospital
Providence, RI, United States

Jerome M. Larkin, MD, Associate Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
The Warren Alpert Medical School of Brown University
The Miriam Hospital
Providence, RI, United States

Prólogo

Vacunología adulta en el siglo xxi: prácticas en vigor

Este libro pretende ofrecer una actualización concisa de las prácticas vigentes de la vacunología adulta en el siglo xxi. En particular, nos hemos centrado en los aspectos fundamentales a los que se enfrentan los médicos, los funcionarios de salud pública, el personal de enfermería y otros profesionales que recomiendan y suministran vacunas a las personas adultas. El ámbito de las vacunas es muy dinámico: frecuentemente surgen nuevas vacunas, nuevas recomendaciones, nuevas amenazas para la salud y nuevos aspectos que requieren respuestas muy meditadas. En este libro abordamos en concreto estos aspectos relacionados con las prácticas vacunales.

El lector encontrará capítulos dedicados a la seguridad vacunal y las posibles dudas sobre las vacunas, que son aspectos importantes que constituyen un obstáculo a la hora de proteger plenamente a las personas que están expuestas a enfermedades graves que pueden evitarse con la vacunación. Teniendo en cuenta los cambios demográficos históricos que conlleva el «envejecimiento del planeta», cada vez son más evidentes los problemas de inmunosenescencia y la necesidad de poner en marcha programas de vacunación intensiva para adultos mayores. El lector encontrará un capítulo excelente sobre las vacunas para las personas mayores y otro sobre las vacunas contra el herpes zóster, en el que se aborda una de las vacunas más recientes autorizadas en EE. UU.

Parece que la salud de los seres humanos se ve constantemente amenazada por nuevas enfermedades infecciosas cada 1 o 2 años, y hemos incluido un capítulo sobre un tema de salud pública de importancia apremiante: la infección por el virus del Zika y las iniciativas que se están llevando a cabo para obtener una vacuna segura y eficaz. La gripe ha constituido un azote anual constante, acentuado por importantes fluctuaciones antigénicas periódicas y cambios ocasionales en el virus gripal. Este libro incluye un capítulo en el que se actualizan los aspectos relacionados con las vacunas antigripales para los pacientes adultos. En relación con otras enfermedades evitables con la vacunación y que conllevan una morbilidad y una mortalidad desproporcionadas en los adultos, en el [capítulo 12](#) se incluye información sobre las vacunas contra la infección neumocócica, y en el [capítulo 9](#) se repasan las vacunas para las personas inmunodeprimidas.

Para completar esta obra, aportamos información práctica y accesible sobre la inmunología vacunal en las personas adultas, las vacunas para los viajeros adultos y las vacunas antimeningocócicas. Por último, hemos incluido un capítulo que le atañe directamente a usted, el lector, dedicado a las vacunas para los profesionales médicos. Las investigaciones realizadas han demostrado una y otra vez que, si esos profesionales no se vacunan, difícilmente se pueden convertir en un ejemplo para los que les confían el cuidado de su salud.

Nuestro «norte» a la hora de planificar este libro ha sido la intención de proporcionar información práctica, fácil de procesar y con relevancia clínica sobre la práctica de la vacunología adulta. Esperamos haberlo conseguido.

Gregory A. Poland, MD, FIDSA, MACP, FRCP, (London)

*Mary Lowell Leary Emeritus Professor
of Medicine, Infectious Diseases, and Molecular
Pharmacology and Experimental Therapeutics
Distinguished Investigator of the Mayo Clinic
Director, Mayo Vaccine Research Group
Mayo Clinic
Rochester, MN, United States*

Jennifer A. Whitaker, MD, MS

*Assistant Professor of Medicine
Associate Program Director, Infectious Diseases Fellowship
Mayo Clinic
Rochester, MN, United States*



Gregory A. Poland



Jennifer A. Whitaker

CAPÍTULO 1

Seguridad vacunal

John R. Su, MD, PhD, MPH

Jonathan Duffy, MD, MPH

Tom T. Shimabukuro, MD, MPH, MBA

Introducción

Seguridad significa ausencia de riesgos o lesiones. No hay nada o casi nada que esté totalmente exento de riesgo. Todas las intervenciones y los productos médicos, incluidas las vacunas, pueden ser potencialmente perjudiciales. La ciencia de la seguridad vacunal se encarga de identificar y cuantificar los riesgos de la vacunación, con el objeto de prevenir o reducir su incidencia. Un efecto adverso tras la vacunación (EATV) es cualquier incidencia médica inusual asociada en el tiempo a una vacuna o al proceso de administración de una vacuna.¹ Los EATV pueden deberse o no a la vacuna o al proceso de administración. Algunos EATV son casuales y se deben en realidad a otras causas. En la terminología reguladora, un EATV causado por una vacuna recibe el nombre de «reacción adversa»; a veces, se emplea en los términos «efecto adverso» o «efectos secundarios» en otros contextos para referirse a lo mismo.² Puede resultar difícil establecer si un EATV constituye una reacción adversa, ya que la mayor parte de los EATV que pueden producirse tras la vacunación pueden surgir también sin relación alguna con ella. Para confirmarlo se requieren más pruebas además de una asociación temporal con la vacunación.

Desde un punto de vista conceptual, las reacciones adversas pueden clasificarse en varias categorías:¹

1. Las reacciones adversas pueden guardar relación con algún defecto en la calidad de la vacuna (es decir, la vacuna no se fabricó de conformidad con las especificaciones).
2. Las reacciones adversas pueden deberse a errores relacionados con la manipulación, la prescripción o la administración incorrecta de la vacuna.
3. Las reacciones adversas pueden ser reacciones relacionadas con la ansiedad como consecuencia de la respuesta psicológica de un paciente a la vacunación, más que a la propia vacuna.
4. Las reacciones adversas pueden deberse también a las propiedades inherentes de la vacuna, como las características químicas o biológicas de sus antígenos u otros ingredientes. Sin embargo, no todos los que reciben la vacuna reaccionarán a esas propiedades inherentes.

Debido a la sensibilidad individual de cada persona, estos tipos de reacciones pueden producirse en algunos pacientes, pero no en otros. Por ejemplo, algunas personas son alérgicas a una determinada sustancia, aun cuando la inmensa mayoría de la gente no lo es.

Una vez que se identifica una reacción adversa, es posible caracterizar el riesgo de que se produzca dicha reacción basándose en su probabilidad y

gravedad. La probabilidad es la frecuencia con la que se produce una reacción adversa y puede ser infrecuente o habitual. La gravedad es la repercusión clínica que tiene la reacción adversa en el receptor de la vacuna y puede ser leve o grave. Generalmente, las reacciones leves causan alteraciones mínimas o nulas, son de corta duración y remiten sin necesidad de tratamiento. Las reacciones graves pueden requerir intervención médica o quirúrgica o pueden causar una discapacidad permanente o la muerte.

Una vez caracterizadas la probabilidad y la gravedad de los posibles riesgos, se puede valorar la relación beneficios-riesgos. La mayoría de las vacunas utilizadas actualmente son vacunas preventivas, lo que significa que se administran a las personas para prevenir alguna enfermedad (es decir, prevención primaria); una vacuna terapéutica se utilizaría en una persona que ya padece una enfermedad. En el caso de las vacunas preventivas, el análisis de beneficios-riesgos permite determinar si los efectos beneficiosos de prevenir la enfermedad (o las enfermedades) para la que se utiliza la vacuna justifican el riesgo de las posibles reacciones adversas a ella.

Los pacientes y el público confían en que las vacunas sean muy seguras. Generalmente, el grado de riesgo aceptable de las vacunas preventivas suele ser menor que el de otros tipos de intervenciones médicas. Las personas que ya están enfermas pueden aceptar mayores riesgos con intervenciones como fármacos o técnicas invasivas para aliviar o curar sus síntomas activos. Por contra, puede que las personas vacunadas como medida preventiva nunca se vean expuestas al microorganismo para el que se les administra la vacuna. Además, muchas vacunas para enfermedades contagiosas benefician tanto a la persona vacunada como a la comunidad o la sociedad en general, al impedir la transmisión de enfermedades contagiosas a otras personas y contribuir a la inmunidad general de la población a la enfermedad que evita la vacuna. Debido a ello, en algunas jurisdicciones son obligatorias determinadas vacunaciones para las personas que se dedican a actividades como la enseñanza, el cuidado de otras personas o determinados tipos de trabajos relacionados con la salud. Hay muchas vacunas preventivas que se administran a un porcentaje importante de la población, como las vacunas obligatorias que se administran a los lactantes.¹

Las vacunas son productos de prescripción médica regulados por el Gobierno. En EE. UU., la Food and Drug Administration (FDA) es el organismo regulador nacional que concede las autorizaciones y aprueba las vacunas para su uso. La FDA obliga a realizar pruebas que demuestren la seguridad y la eficacia de una vacuna antes de conceder su autorización. Si una vacuna candidata experimental causara reacciones adversas graves por encima de una frecuencia aceptable durante el proceso de investigación y desarrollo, probablemente no conseguiría la autorización. Con este sistema regulador se obtienen vacunas autorizadas cuyas reacciones adversas habituales suelen ser leves, y cualquier reacción adversa grave es muy infrecuente.

Una vez obtenida la autorización, el documento de información sobre la

prescripción de la vacuna enumerará las indicaciones aprobadas por la FDA, así como las contraindicaciones y las precauciones para su administración. Las indicaciones aprobadas por la FDA son las razones para utilizar la vacuna y las personas para las que se ha aprobado (p. ej., de un determinado intervalo de edades); las recomendaciones de otros organismos para su uso pueden diferir de las indicaciones aprobadas por la FDA (p. ej., algunos organismos pueden basar sus recomendaciones en datos clínicos que no existían en el momento de recibir la aprobación de la FDA). En la inmensa mayoría de los pacientes para los que está indicada una vacuna, sus ventajas compensan con creces los riesgos. Sin embargo, en algunos pacientes, los riesgos de una determinada vacuna pueden ser mucho mayores que sus efectos beneficiosos. Un paciente puede presentar una contraindicación, una circunstancia que incrementa las probabilidades de que se produzca una reacción adversa grave a una determinada vacuna (p. ej., una alergia grave a la gelatina que contienen algunas vacunas). A un paciente que tiene una contraindicación a una vacuna no se le debe administrar esa vacuna. Por otra parte, un paciente puede presentar una precaución, es decir, una circunstancia que puede incrementar la probabilidad o la gravedad de una reacción adversa o limitar la capacidad de la vacuna para producir inmunidad; esos pacientes únicamente deben recibir esa vacuna después de que su médico haya analizado minuciosamente su caso. Otras reacciones adversas graves e infrecuentes no guardan relación con ningún factor de riesgo conocido y es imposible predecirlas.

En este capítulo ofrecemos una visión general de la seguridad de las vacunas. En primer lugar, expondremos algunos ejemplos de reacciones adversas importantes. Analizaremos los aspectos clínicos relacionados con la prevención y el tratamiento de las reacciones adversas, incluidas las poblaciones con consideraciones especiales. A continuación, describiremos la valoración y el control de la seguridad vacunal. Exploraremos la seguridad de las vacunas que contienen compuestos para potenciar la respuesta inmunitaria (adyuvantes) y los problemas actuales relacionados con la seguridad de las vacunas. Por último, analizaremos las distintas formas para revisar las pruebas y la elaboración de políticas al respecto. Como se demostrará en este capítulo, los fabricantes que elaboran las vacunas, los organismos gubernamentales que regulan y recomiendan su uso, y los profesionales sanitarios que las prescriben y administran comparten la responsabilidad de garantizar que las vacunas resulten seguras y se utilicen de un modo seguro.

Ejemplos de reacciones adversas

Reacciones adversas habituales

La mayoría de las reacciones adversas a las vacunas son leves y autolimitadas, y las personas afectadas no acuden al médico. Las reacciones habituales suelen detectarse y caracterizarse durante los estudios clínicos previos a la autorización o al comienzo de los controles de seguridad posteriores a ella. Un grupo de reacciones habituales, conocidas en conjunto como «reacciones en el lugar de la inyección», comprenden algunos signos y síntomas, como dolor, prurito, hinchazón y eritema, que se localizan en la zona cercana al lugar de la inyección. Muchas vacunas producen también reacciones adversas sistémicas habituales, como fiebre, mialgias, artralgias, cansancio, cefaleas y malestar. Pueden aparecer erupciones locales y generalizadas tras la administración de determinadas vacunas de virus vivos atenuados, en particular las que contienen el virus del sarampión y las vacunas contra la varicela y el herpes zóster (HZ).³⁻⁵ Las reacciones adversas leves reflejan la existencia de un sistema inmunitario intacto que reacciona adecuadamente al estímulo antigénico de una vacuna y, por consiguiente, son previsibles y no suelen representar un problema de seguridad clínicamente importante.

Algunas reacciones adversas habituales son específicas de un tipo de vacuna y una vía de administración. Por ejemplo, la vacuna contra la gripe de virus vivos atenuados (VGVA) se administra por vía intranasal, con la consiguiente replicación del virus en las vías respiratorias altas; tras la administración de esta vacuna suele producirse congestión nasal.⁶ La diarrea y los vómitos son más frecuentes en los niños que reciben la vacuna de virus vivos atenuados contra el rotavirus (una vacuna oral indicada para la prevención de la gastroenteritis por rotavirus) que en los controles.⁷ Estas reacciones no deberían producirse con una vacuna de virus inactivados inyectable.

Estas reacciones adversas habituales, conocidas y previsibles, tienen dos características fundamentales: desde el punto de vista clínico, son leves y remiten rápidamente (p. ej., en cuestión de horas o días) sin necesidad de tratamiento. Estas reacciones no suelen causar mayores problemas a los pacientes, a los profesionales sanitarios ni a los representantes de la sanidad pública ni de los organismos reguladores.

Reacciones adversas graves

Las reacciones adversas graves a la vacunación son infrecuentes. La anafilaxia es una reacción alérgica grave y muy peligrosa que puede producirse tras la administración de cualquier tipo de vacuna;⁸ los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) disponen de una lista de componentes vacunales que

pueden producir alergia.⁹ La anafilaxia tiene una frecuencia aproximada de uno o dos casos por cada millón de dosis administradas de vacunas autorizadas actualmente;¹⁰ los síntomas suelen comenzar inmediatamente o poco tiempo después de la vacunación. Existen tratamientos eficaces para ella (p. ej., la inyección intramuscular de adrenalina).

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un trastorno desmielinizante agudo de los nervios periféricos, supuestamente de etiología autoinmunitaria, que cursa con debilidad y parálisis.¹¹ El SGB ha constituido un EATV vacunal preocupante desde que se detectaron algunos casos asociados a la vacuna contra la «gripe porcina» en 1976.¹² En estudios realizados en EE. UU.¹³⁻¹⁶ y en un metaanálisis internacional¹⁷ se observó un aumento del riesgo de SGB tras el uso de las vacunas monovalentes de virus inactivados pH1N1 de 2009. Los datos sobre una asociación entre el SGB y las vacunas de virus inactivados para la gripe estacional han sido variables e inconstantes entre diferentes estaciones de gripe;⁸ parece que el riesgo de SGB es muy pequeño, del orden de uno o dos casos adicionales por cada millón de dosis de vacuna administradas. En particular, la infección por el virus de la gripe de tipo salvaje constituye *per se* un factor de riesgo de SGB y se asocia con más frecuencia al SGB que a la vacunación.¹⁸

Algunas reacciones adversas infrecuentes a la vacunación se deben a la infección por un virus de cepa vacunal viva atenuada. Los virus vivos atenuados que contienen las vacunas deben replicarse sin causar trastornos graves, pero, en algunas personas (p. ej., en pacientes con trastornos médicos subyacentes), el virus de la cepa vacunal puede causar alteraciones. El riesgo de infección diseminada por el virus de la varicela-zóster (VVZ) de la cepa vacunal puede ser mayor en las personas con trastornos inmunodepresores o muy inmunodeprimidas. En contadas ocasiones, se produce una infección grave y a veces mortal por el virus del sarampión de la cepa vacunal en personas muy inmunodeprimidas tras recibir la vacuna combinada contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis (SRP, o triple vírica).⁵ De acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes en EE. UU., las personas que tienen previsto viajar a zonas en las que la fiebre amarilla (FA) es endémica deben vacunarse contra ella. La cepa vacunal del virus de la FA puede producir dos reacciones adversas infrecuentes, pero graves y potencialmente mortales. La enfermedad viscerótropa asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla (EVA-VFA) produce signos y síntomas similares a los de la FA de tipo salvaje (incluido el fracaso multisistémico), tiene una frecuencia de 0,3 casos por cada 100.000 dosis administradas y alcanza una mortalidad del 46%, aproximadamente. El trastorno neurológico asociado a la vacuna contra la FA, que comprende varios síndromes neurológicos, tiene una frecuencia de 0,8 casos por cada 100.000 dosis, pero no suele causar la muerte.¹⁹

Reacciones adversas asociadas a la

administración de las vacunas

Existe otro grupo de reacciones adversas que están relacionadas con el acto de la inyección más que con cualquier propiedad inherente de las vacunas o sus componentes. El síncope vasovagal (desmayo) puede producirse tras cualquier intervención médica que implique el uso de agujas, como la inyección de una vacuna.⁸ El síncope vasovagal posterior a la vacunación es relativamente frecuente, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes; en algunos estudios se ha observado una frecuencia de aproximadamente un caso por cada 1.000 personas vacunadas (aunque la frecuencia puede variar con la edad y otros factores).²⁰ La lesión de hombro por administración de una vacuna (LHAV) se produce tras su administración en las estructuras subyacentes de la articulación del hombro o sus alrededores (en lugar de la zona más gruesa del músculo deltoides). La reacción inflamatoria resultante (p. ej., bursitis o tendinitis/tendinopatía del deltoides) daña esas estructuras subyacentes.^{8,21} En los últimos años ha aumentado el número de demandas por LHAV al Vaccine Injury Compensation Program (VICP), y se está investigando la epidemiología de esas denuncias.²² Las reacciones de ansiedad pueden llamar la atención del personal sanitario y de los representantes de la salud pública cuando se producen en grupos que afectan a numerosas personas, a menudo adolescentes, que están en contacto (p. ej., allí donde pueden juntarse o hablar entre ellos) en situaciones en las que se vacuna a otras personas en un mismo lugar (p. ej., clínicas de vacunación escolar).^{1,23}

Aspectos clínicos de la seguridad vacunal

Los profesionales sanitarios deben familiarizarse con las medidas para prevenir y tratar las reacciones adversas. Deben conocer además el abordaje general para poder valorar si un EATV es una reacción adversa (es decir, se debe a una vacuna), incluyendo un análisis de otras circunstancias coexistentes, pero potencialmente no relacionadas, y el modo de informar a las autoridades sanitarias y reguladoras sobre la sospecha de que los EATV constituyen reacciones adversas.

Información a los pacientes sobre la seguridad vacunal

Los profesionales sanitarios tienen que estar preparados para explicar a sus pacientes tanto las ventajas como los riesgos de las vacunas. Las leyes federales norteamericanas obligan a que, antes de administrar cualquier dosis de vacunas que especifiquen las leyes, los profesionales sanitarios deben proporcionar al paciente (o a su cuidador) la declaración de información sobre la vacuna (VIS, *vaccine information statement*) en relación con esa vacuna.²⁴ La VIS es un documento muy breve elaborado por los CDC en el que se resume la información más relevante sobre cada vacuna, incluidos sus posibles riesgos.²⁵ Los profesionales deben ofrecer además a los pacientes información preliminar acerca de las reacciones adversas previsibles y habituales con una determinada vacuna, la duración y la gravedad de esas reacciones, y los tratamientos que pueden administrarse los propios pacientes en caso de producirse tales reacciones (p. ej., compresas frías para las reacciones sin complicaciones en el lugar de la inyección).

Decisión de vacunar

Los pacientes pueden presentar una contraindicación o una precaución que impida administrarles una vacuna. Como ya hemos señalado anteriormente, una contraindicación es una circunstancia que incrementa las probabilidades de que se produzca una reacción adversa grave a una determinada vacuna; una precaución es una circunstancia que podría incrementar las probabilidades o la intensidad de una reacción adversa, o limitar la capacidad de la vacuna para inducir inmunidad. Una contraindicación habitual a la mayoría de las vacunas es una reacción anafiláctica previa a una dosis anterior de esa misma vacuna o a alguno de sus componentes. Algunas vacunas contienen componentes a los que los pacientes pueden saber que son alérgicos, ya que pueden encontrarse en otros productos. Por ejemplo, las vacunas SRP, contra la varicela y contra la encefalitis japonesa contienen gelatina, a la que pueden ser alérgicas algunas personas. Algunas vacunas

pueden contener pequeñas cantidades de antibióticos utilizados en el proceso de fabricación, como el aminoglucósido neomicina. Un alergólogo debe examinar a las personas con antecedentes de reacción anafiláctica a productos que contienen gelatina o a antibióticos aminoglucósidos antes de que reciban alguna vacuna que contenga esos componentes, y la administración de ese tipo de vacunas debe efectuarse en centros que cuenten con los medios para tratar la anafilaxia si llega a producirse. Algunas vacunas vienen en viales o jeringas que contienen látex natural; hay que evitar el uso de esos elementos en personas con antecedentes de reacción anafiláctica al látex. Hay otros componentes de vacunas que pueden causar reacciones adversas con muy poca frecuencia o únicamente en teoría,²⁶ como antígenos de levaduras (las levaduras se emplean en la elaboración de vacunas contra el virus de la hepatitis B y el virus del papiloma humano [VPH]) y aldehídos (como el formaldehído y el glutaraldehído) usados como conservantes o para inactivar toxinas.

Existen otras contraindicaciones, como el uso de vacunas de virus vivos en personas con determinados tipos de inmunodeficiencia, en las que están gravemente inmunodeprimidas, o en embarazadas.² Más adelante, en este mismo capítulo se abordan estas poblaciones especiales.

Otra precaución común a todas las vacunas es la existencia de un proceso agudo moderado o grave antes de administrar una vacuna. En este caso, lo que se pretende es prevenir una posible reacción adversa a esa vacuna en un paciente que ya está enfermo, con el objeto de evitar una posible confusión a la hora de determinar si los síntomas se han debido a la vacuna o al trastorno en curso. No obstante, las vacunaciones suelen recomendarse únicamente con trastornos leves.

Algunas contraindicaciones y precauciones son circunstancias permanentes, mientras que las circunstancias pasajeras permiten posponer la vacunación hasta su desaparición.¹ En el prospecto de una vacuna se describen igualmente las poblaciones específicas que pueden presentar contraindicaciones o precauciones para la vacuna, así como posibles interacciones con otras vacunas o fármacos que conviene revisar y considerar antes de tomar la decisión de vacunar a un paciente. Un cuestionario para identificar posibles contraindicaciones a las vacunas puede ser una herramienta clínica muy útil a la hora de identificar a los pacientes que no deberían recibir una determinada vacuna en un día en particular.²⁷

Prevención de reacciones adversas asociadas a la administración de vacunas

Una vez que se ha tomado la decisión de vacunar a un paciente, hay que emplear las técnicas y los métodos correctos para prevenir posibles reacciones adversas relacionadas con su administración. Aunque suele asociarse a las vacunas inyectables, el síncope posterior a la vacunación puede producirse

también con las vacunas intranasales. Es imposible predecir con total seguridad qué pacientes experimentarán un síncope, y no existe ninguna estrategia de eficacia demostrada para prevenirlo. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda que adolescentes y adultos permanezcan sentados o tumbados durante la vacunación, así como la conveniencia de observar a los pacientes durante los 15 min posteriores, mientras permanecen sentados o tumbados, para limitar el riesgo de lesiones por un síncope.² Para prevenir la LHAV y otras lesiones asociadas a la inyección de una vacuna hay que emplear una técnica de inyección correcta. Lo primero que hay que hacer es confirmar que se ha utilizado la ruta y el lugar de administración adecuados, que son específicos para cada vacuna. Hay que escoger la aguja del tamaño apropiado en función de factores como la edad y el tamaño corporal del paciente. Los CDC pueden proporcionar instrucciones sobre una técnica de inyección correcta.²⁸ Algunas medidas locales (p. ej., la aplicación de anestésicos tópicos) pueden ayudar a mitigar el dolor de las vacunas inyectadas.²⁹

Cuando no existen medidas de prevención

Actualmente no existen medidas de prevención de eficacia probada para algunas reacciones adversas, como las reacciones en el lugar de la inyección, la mialgia y la fiebre. Si fuera necesario, estos síntomas pueden recibir tratamiento sintomático cuando aparecen. Generalmente, no se recomiendan medidas profilácticas, como el uso de analgésicos ni antipiréticos, ya que no todos los pacientes experimentan estos síntomas (ni es posible predecir con seguridad quiénes los van a experimentar). Estos fármacos pueden suprimir la respuesta inmunitaria a la vacuna y además pueden tener sus propios efectos secundarios.^{30,31}

Tratamiento de las reacciones adversas graves

Los profesionales sanitarios tienen que estar preparados para identificar y tratar las reacciones adversas infrecuentes, pero graves. En primer lugar, están las reacciones de hipersensibilidad inmediata, como la anafilaxia. En todo centro en el que se administren vacunas debe existir un plan de emergencia para administrar adrenalina y mantener la permeabilidad de las vías respiratorias. El ACIP recomienda que todos los que administren vacunas estén titulados en reanimación cardiopulmonar.²

Evaluación de la causalidad de un EATV en un determinado paciente

Cuando un paciente experimenta un EATV con importancia clínica, el operario debe evaluar si el episodio se ha debido realmente a la vacuna. Esto

puede resultar muy sencillo con determinados tipos de EATV habituales con las vacunas cuando se producen dentro de un período de tiempo previsible. Como ejemplos podemos citar las reacciones en el lugar de la inyección, el síncope y la anafilaxia cuando no se pueden identificar otros estímulos desencadenantes. Con otros tipos de EATV puede ser más difícil determinar si la vacuna ha sido la causante del efecto, ya que este puede deberse a otros factores que solo pueden identificarse mediante una investigación muy minuciosa (p. ej., una infección por *Campylobacter* en un paciente con SGB).³²

Como parte del proyecto Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) de los CDC, se ha desarrollado un algoritmo para valorar la causalidad de un EATV en un determinado paciente,³³ y la Organización Mundial de la Salud ha ideado un algoritmo para su uso en centros con menos recursos. Estos algoritmos ayudan a recopilar e interpretar los datos clínicos necesarios siguiendo un orden lógico, y resultan muy útiles en la práctica clínica, las investigaciones y todo lo referente a la salud pública. Permiten clasificar la relación entre un EATV y una vacuna en tres posibles categorías, dependiendo de las evidencias disponibles: 1) coherente con una relación causal; 2) poco coherente con una relación causal, o 3) indeterminado. Aunque no podemos esperar que los médicos lleven a cabo esta evaluación formal con cada EATV que observen, deben conocer los conceptos generales para poder evaluar mejor los EATV en sus pacientes y tratar debidamente los resultados.

Estos son los pasos esenciales para poder valorar la causalidad:

- Confirme que se ha diagnosticado correctamente el EATV.
- Determine si hay otras posibles causas para la reacción y si existía una causa alternativa.
- Analice la relación entre el comienzo del EATV y la vacuna. El mecanismo biológico de un determinado EATV establecerá un margen de tiempo plausible durante el que puede producirse. Por ejemplo, la anafilaxia se manifiesta generalmente algunos minutos u horas después de la vacunación, mientras que una infección vírica suele tener un período de incubación de varios días o semanas antes de que aparezcan los síntomas. Es muy probable que los efectos que tienen lugar antes o después del margen de tiempo aceptable para un determinado episodio se deban a otras causas.
- Busque pruebas de otros estudios clínicos o epidemiológicos que respalden o refuten la existencia de una asociación causal entre el EATV y la vacuna. No obstante, la existencia de pruebas en la población de que una vacuna puede causar un efecto adverso en particular no indica necesariamente que la vacuna haya sido la causa de ese efecto en un determinado paciente.
- Si está indicado, solicite pruebas analíticas. En algunas circunstancias, determinadas pruebas analíticas pueden confirmar si la vacuna ha causado el efecto (p. ej., la identificación de una cepa vírica vacunal

en una muestra de tejido infectado). Puede que haya que realizar ese tipo de pruebas en un laboratorio público o en otro laboratorio de referencia. Los CDC disponen de directrices para la recogida de las muestras y las pruebas analíticas.³⁴

En general, la prueba concluyente de una relación causal entre una vacuna y un determinado EATV requiere estudios en la población (p. ej., estudios controlados aleatorizados, estudios epidemiológicos controlados). Los informes de casos aislados o las series de casos no suelen aportar suficiente prueba de causalidad, salvo en circunstancias muy concretas, como el aislamiento de un virus de cepa vacunal a partir de tejido infectado o la recidiva de una alteración con la exposición repetida a la vacuna.² Se puede acceder al proyecto CISA de los CDC (que se describe más adelante en este mismo capítulo) para consultar algunos casos especialmente difíciles que se han producido en EE. UU.³⁵

Consideraciones antes de administrar dosis adicionales tras un EATV previo

Una vez que se sospecha que una vacuna puede causar un EATV, el profesional sanitario debe decidir si va a administrar o no más dosis de esa misma vacuna (o de otras) en el futuro. Esa decisión es especialmente importante en el caso de las reacciones alérgicas. Puede que esté justificado identificar el componente específico de la vacuna al que es alérgico el paciente, ya que algunos ingredientes se utilizan en varios tipos de vacunas. El prospecto informativo de cada vacuna enumera sus componentes, y los CDC mantienen una lista sucinta de ellos.³⁶ Puede que convenga administrar más dosis a los pacientes con un riesgo elevado de sufrir una enfermedad que se puede prevenir con una vacuna, a pesar de que hayan experimentado previamente una reacción alérgica a ella. Hay que derivar a estos pacientes a un alergólogo, y puede que convenga administrarles la vacuna en una clínica de alergología o en un centro con equipo para emergencias. Existe un algoritmo que permite evaluar a los pacientes con posibilidad de reacciones alérgicas/hipersensibilidad a las vacunas, y es posible revacunar a algunos de esos pacientes adoptando precauciones especiales.³⁷

Comunicación de EATV

En EE. UU. hay que comunicar los EATV clínicamente significativos presumiblemente causados por una vacuna al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) (o a un sistema parecido de control de regulación o de salud pública en otros países) para contribuir a un mejor conocimiento de los EATV vacunales. Conviene que los profesionales sanitarios informen al VAERS en nombre de los pacientes, aunque estos puedan informar por su

cuenta. El sistema VAERS se describe más detalladamente en el apartado «Valoración y control de la seguridad vacunal».

Poblaciones especiales

A la hora de decidir si se va a vacunar a determinadas personas o grupos de población, como las mujeres gestantes o los pacientes inmunodeprimidos, existen algunas consideraciones adicionales en relación con la seguridad de las vacunas.

Mujeres gestantes

Algunas vacunas están recomendadas para las mujeres gestantes, mientras que la gestación constituye una contraindicación o una precaución en el caso de otras vacunas. En general, se recomienda no vacunar a las mujeres gestantes con vacunas de microorganismos vivos atenuados y utilizar vacunas de microorganismos inactivados cuando esté indicado.²⁸

Las dos únicas vacunas recomendadas actualmente para mujeres gestantes en EE. UU. son la vacuna contra la gripe de virus inactivados y las vacunas combinadas del tétanos, la difteria y la tos ferina acelular (Tdpa). Las mujeres gestantes están expuestas a la gripe y a sus graves complicaciones. La Tdpa induce anticuerpos maternos que pueden prevenir la tos ferina en el recién nacido. Los estudios de seguridad vacunal posterior a la autorización que se han llevado a cabo con estas dos vacunas en mujeres y fetos han aportado resultados muy tranquilizadores.³⁸⁻⁴⁰

El principal problema que tienen las vacunas de virus vivos en las mujeres gestantes es el riesgo de infección del feto o el lactante y sus consecuencias negativas posteriores, ya que la cepa salvaje de algunos virus evitables con vacunas (p. ej., rubéola) puede transmitirse de la gestante al niño que no ha nacido todavía. Las únicas vacunas de virus vivos con efectos adversos conocidos en los niños sin nacer o los lactantes son la de la viruela (es decir, el virus de la vacuna) y la de la FA.²⁸ La infección intrauterina por el virus de la viruela puede causar tasas elevadas de pérdida fetal; se han registrado también infecciones intrauterinas por el virus de la FA de la cepa vacunal, con un ligero aumento de malformaciones cutáneas (generalmente leves).^{41,42} A pesar del riesgo de infección fetal por el virus de la vacuna contra la FA, en determinadas circunstancias se puede administrar a las mujeres gestantes esta vacuna si no se puede evitar la exposición al virus de la FA.¹⁹ La administración inadvertida de muchas otras vacunas de virus vivos atenuados a mujeres gestantes no ha producido efectos adversos apreciables en los fetos. Por ejemplo, el virus de la rubéola de tipo salvaje produce una infección congénita devastadora, pero la cepa atenuada que contiene la vacuna SRP no tiene efectos adversos en el feto cuando se administra inadvertidamente a una gestante.⁴³ El análisis de los EATV observados en mujeres gestantes norteamericanas tras su vacunación con la VGVA y de los datos de un registro de vacunas que contienen el VVZ administradas durante

la gestación ha revelado igualmente que los resultados maternos o fetales no muestran ningún patrón imprevisto o preocupante.^{39,44,45}

Las vacunas de microorganismos inactivados (incluidos los toxoides, como el diftérico y el tetánico) y las de subunidades (como las vacunas de virus inactivados contra la gripe o la hepatitis B) no contienen bacterias ni virus viables; las recomendaciones acerca de su uso durante la gestación dependen de la vacuna y del riesgo de adquirir la infección natural.

En la [tabla 1-1](#) se resumen las recomendaciones vigentes en relación con la vacunación de mujeres gestantes. No entra dentro del ámbito de este capítulo un análisis más exhaustivo de las recomendaciones para cada una de las vacunas de dicha tabla; para más detalles, conviene consultar las recomendaciones actualizadas del ACIP.

Tabla 1-1

Vacunas y orientaciones en relación con las mujeres gestantes

Sistemática o viajes	Vacuna	Recomendación general para su uso en mujeres gestantes
Sistemática	Hepatitis A	La decisión se basa en la ponderación de los riesgos y las ventajas
	Hepatitis B	Recomendada en algunas circunstancias
	Virus del papiloma humano (VPH)	No recomendada
	Gripe, virus inactivados	Recomendada
	Gripe, virus vivos atenuados	Contraindicada
	Combinada contra sarampión, rubéola y parotiditis (SRP)	Contraindicada
	Antimeningocócica (ACWY)	Puede usarse si está indicada por otras razones
	Antimeningocócica (B)	La decisión se basa en la ponderación de los riesgos y las ventajas
	Antineumocócica conjugada 13-valente	No recomendada
	Polisacárido neumocócico 23-valente	Datos insuficientes para una recomendación específica
	Poliomielitis de virus inactivados	Puede usarse si es necesario
	Combinada de toxoides tetánico y diftérico (Td)	Debe usarse si está indicada por otras razones (es preferible la Tdpa)
	Combinada de toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular (Tdpa)	Recomendada
	Varicela	Contraindicada
	Herpes zóster, virus vivos atenuados	Contraindicada
	Herpes zóster, virus inactivados	Datos insuficientes para una recomendación específica ⁷⁷
Viajes y otros	Carbunco	Bajo riesgo de exposición: no recomendada Elevado riesgo de exposición: puede utilizarse
	Tuberculosis (BCG)	Contraindicada
	Encefalitis japonesa	Datos insuficientes para una recomendación específica
	Rabia	Puede usarse si está indicada por otras razones
	Fiebre tifoidea	Datos insuficientes Administre polisacárido Vi (una vacuna de microorganismos inactivados) si fuera necesario
	Viruela	Antes de la exposición: contraindicada Tras la exposición: recomendada
	Fiebre amarilla	Puede utilizarse si las ventajas compensan los

Modificado a partir de «Guidelines for Vaccinating Pregnant Women» (<https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp/guidelines.html>) (última actualización, agosto de 2016).

Mujeres lactantes

Las vacunas contra la viruela (*vaccinia*) y contra la FA son las únicas vacunas de virus vivos que deben evitarse durante la lactación. Las vacunas de microorganismos inactivados no pueden transmitir la enfermedad a través de la leche materna; sin embargo, no disponemos de datos suficientes sobre la seguridad de muchas vacunas de microorganismos inactivados y, por consiguiente, no se recomiendan mientras una mujer esté lactando. Los CDC disponen de directrices específicas a este respecto.⁴⁶

Personas inmunodeprimidas

Las personas inmunodeprimidas poseen un sistema inmunitario funcional deprimido por fármacos alquilantes, como el metotrexato, o por determinados regímenes de prednisona (p. ej., hasta 20 mg/día durante ≥ 14 días).²⁸ Se considera que los esteroides tópicos o inhalados no tienen efectos inmunodepresores. Las personas inmunosuprimidas carecen de un sistema inmunitario funcional (p. ej., los pacientes con cáncer o trastornos inflamatorios crónicos).^{47,48} A efectos de este capítulo nos referiremos a ambos grupos como «inmunodeprimidos».

Las personas inmunodeprimidas pueden recibir vacunas de microorganismos inactivados. En algunos casos, el propio trastorno inmunodepresor representa una indicación para la vacunación.⁴⁹ Por ejemplo, los pacientes con asplenia (ya sea funcional o anatómica [p. ej., posquirúrgica]) deben recibir vacunas de microorganismos inactivados contra el meningococo (p. ej., vacuna conjugada antimeningocócica), el neumococo (p. ej., vacuna conjugada antineumocócica o polisacáridos) y *Haemophilus influenzae* de tipo B (vacunas conjugadas Hib).^{50,51} No obstante, las personas inmunodeprimidas pueden manifestar una respuesta humoral limitada. Los niños con hipogammaglobulinemia desarrollan una respuesta humoral limitada a los toxoides diftérico y tetánico, a la vacuna contra la hepatitis B y a las vacunas conjugadas Hib, y a menudo se les administran inmunoglobulinas reconstituyentes.

Las vacunas de virus vivos están contraindicadas en las personas gravemente inmunodeprimidas, ya que pueden producirse infecciones diseminadas graves o mortales. No se han establecido claramente unos criterios específicos para definir la inmunodepresión «grave». Por convención se puede tomar el número de linfocitos T CD4, en cuyo caso se utiliza

específicamente el término «inmunodepresión»; se considera que un recuento < 500 células/mm³ constituye una «inmunodepresión» y < 200 células/mm³ supone una «inmunodepresión grave». ^{28,52} Esta convención se emplea fundamentalmente dentro del contexto de las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y puede que no tenga tanta utilidad en las personas no infectadas por el VIH. La presencia de infecciones invasoras oportunistas en pacientes con antecedentes médicos compatibles (p. ej., infecciones micóticas diseminadas en pacientes que han recibido trasplantes de órganos) puede indicar una inmunodepresión importante. ⁵³

Para limitar el riesgo de una infección diseminada, hay que esperar 24 meses antes de administrar vacunas de virus vivos a los receptores de trasplantes de células hematopoyéticas (tanto autógenos como alopáticos), suponiendo que se haya restablecido la competencia inmunitaria. Se pueden obtener pautas más detalladas de los CDC y la Infectious Diseases Society of America. ^{28,48}

Personas infectadas por el VIH

Generalmente, las recomendaciones para las personas infectadas por el VIH son similares a las utilizadas para las personas inmunodeprimidas. ⁵⁴ Las personas infectadas por el VIH pueden recibir vacunas de microorganismos inactivados cuando esté indicado, pero pueden desarrollar una respuesta de anticuerpos menos intensa a estas vacunas. ⁵⁵⁻⁵⁸ Siempre que el receptor infectado por el VIH no esté muy inmunodeprimido, se le pueden administrar vacunas de virus vivos con seguridad. Debido a los riesgos que plantean las vacunas de virus vivos (p. ej., infecciones diseminadas ⁵⁹), antes de administrar una vacuna de ese tipo se recomienda generalmente confirmar la ausencia de anticuerpos protectores contra el virus del sarampión, el VVZ, etc. ⁶⁰

En numerosos análisis e informes no se ha observado un aumento del número de EATV tras la administración de vacunas contra el sarampión, el VVZ y la FA en las personas infectadas por el VIH que no estaban gravemente inmunodeprimidas. ⁶¹⁻⁶⁵ En teoría, las personas que toman maraviroc (un antirretrovírico que se administra a algunas personas afectadas por el VIH) pueden sufrir una EVA-VFA después de recibir la vacuna contra la FA, pero en el momento de escribir este libro no se había publicado ningún caso. ^{66,67} Dado que no se dispone de suficientes datos sobre su seguridad, la vacuna combinada SRP y de la varicela (SRPV) está contraindicada en las personas infectadas por el VIH. ^{60,68}

A pesar de algunas pruebas que parecen indicar una aceleración de la progresión del VIH y un aumento de la carga vírica tras la vacunación en las personas infectadas por el VIH, ^{69,70} parece que esos cambios son pasajeros y sin consecuencias duraderas. ⁷¹⁻⁷³

Personas con trastornos autoinmunitarios

Las personas con trastornos autoinmunitarios, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, son más propensas a sufrir trastornos evitables con vacunas^{74,75} y deben vacunarse; en general, se recomienda utilizar vacunas de microorganismos inactivados cuando esté indicado y posponer las vacunas de virus vivos hasta que demuestren una función inmunitaria adecuada. El American Collage of Rheumatology recomienda actualmente vacunar con la vacuna contra el HZ de virus vivos a las personas de ≥ 50 años antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor;⁷⁶ debido a la reciente aprobación de una vacuna contra el HZ de virus inactivados, puede que haya que modificar esta recomendación.⁷⁷

Las vacunas de microorganismos inactivados pueden administrarse con total seguridad mientras un paciente está recibiendo tratamiento inmunodepresor, aunque puede obtenerse una respuesta atenuada a ellas.⁷⁶ Se ha propuesto la posibilidad de vacunar a los pacientes antes de tratarlos con fármacos eliminadores de linfocitos B (y presumiblemente de linfocitos T) como rituximab⁷⁸ o de hacerlo 6-12 meses después de interrumpir la administración de esos fármacos.⁷⁶

Las vacunas de virus vivos pueden administrarse al mismo tiempo que algunos fármacos como el metotrexato o dosis reducidas de prednisona; existen datos sobre estos fármacos (y su posología).^{28,76} Hay otros fármacos que deben dejar de utilizarse antes de administrar vacunas de virus vivos, y el tiempo que hay que esperar dependerá del fármaco o los fármacos en particular.^{28,76,79} En el caso del antifactor de necrosis tumoral y de los fármacos que bloquean la activación de los linfocitos T (p. ej., abatacept) y los receptores de IL-6 (p. ej., tocilizumab), algunos expertos recomiendan dejar pasar ≥ 3 meses antes de vacunar con virus vivos. En el caso de los fármacos que inducen una eliminación selectiva de las poblaciones de linfocitos B (p. ej., rituximab) y de linfocitos T (p. ej., alemtuzumab), algunos expertos proponen que se espere varios meses (p. ej., 12 meses para el rituximab).⁷⁶

Trabajadores sanitarios y contactos domiciliarios de personas inmunodeprimidas y mujeres gestantes

La vacunación de los contactos sanos reduce las probabilidades de que las personas inmunodeprimidas y las mujeres gestantes queden expuestas a enfermedades que pueden evitarse con vacunas, por lo que se recomienda encarecidamente para cualquiera de esos contactos.²⁸ Los únicos informes sobre la transmisión de virus vivos de cepas vacunales de los receptores a personas inmunodeprimidas y mujeres gestantes corresponden a la vacuna contra la viruela (*vaccinia*). Las recomendaciones vigentes establecen que los trabajadores sanitarios vacunados recientemente no tengan ninguna

restricción para sus actividades laborales.⁸⁰ Sin embargo, los trabajadores sanitarios en contacto con personas inmunodeprimidas que tengan que estar aisladas (p. ej., por un trasplante de médula ósea) no deben recibir la VGVA.²⁸

Valoración y control de la seguridad vacunal

La seguridad de las vacunas se valora a lo largo del proceso de investigación y desarrollo previo a su autorización; esa valoración continúa también una vez que se autoriza la vacuna y se recomienda su uso. En este apartado explicaremos las regulaciones y los sistemas que existen para valorar la seguridad vacunal desde las fases iniciales del desarrollo de una vacuna hasta su uso generalizado (es decir, el período posterior a su lanzamiento o su autorización).

Valoración de la seguridad previa a la autorización

En EE. UU., las vacunas están reguladas por la FDA, que también se encarga de regular fármacos, dispositivos y otros productos médicos. En otros países desempeñan funciones parecidas sus propias autoridades reguladoras nacionales. La decisión de proceder a un estudio clínico primero en seres humanos de una vacuna candidata experimental depende de la información reunida en los estudios preclínicos, incluidas las pruebas en animales. Los estudios clínicos en los seres humanos constan de tres fases durante las que se reúne la información necesaria para solicitar la autorización de la FDA. En los estudios clínicos en fase 1, se administra la vacuna candidata a un número reducido de voluntarios, generalmente sanos, con el objeto de reunir información básica sobre su seguridad y determinar cuál es la dosis óptima. En los estudios en fase 2, varios centenares de personas reciben generalmente la vacuna para evaluar mejor su capacidad inmunógena y su seguridad. En los estudios en fase 3, el objetivo fundamental consiste en valorar la eficacia de la vacuna candidata en relación con las indicaciones para las que se busca su autorización. Además, se recaban más datos sobre su seguridad. El número de personas que intervienen en un estudio clínico en fase 3 depende del criterio de evaluación que se considere, y puede ir desde algunos centenares hasta decenas de miles de personas. En un estudio en fase 3 en el que es necesario estudiar un aspecto de seguridad en concreto, se determina el número necesario de participantes en función de la magnitud del riesgo potencial, y es necesario utilizar un mayor número de participantes para detectar riesgos pequeños.

Una vez completados con éxito los estudios clínicos en fase 3, el fabricante debe presentar una Biologic License Application a la FDA. La FDA revisa los datos de las pruebas analíticas y los resultados de los estudios clínicos para determinar si la vacuna es segura y eficaz en relación con su uso previsto. La FDA revisa igualmente el proceso de elaboración para asegurarse de que cumple la normativa estándar (es decir, unas prácticas de elaboración

aceptables en vigor) y sigue inspeccionando los centros de fabricación después de haber autorizado la vacuna. Las vacunas se fabrican por lotes, cuya consistencia, pureza y potencia se evalúan antes de su comercialización. A cada lote se le asigna un número que se imprime en su envoltorio. Mediante las actividades reguladoras relacionadas con el proceso de elaboración se intentan prevenir defectos en la calidad de las vacunas. Un suceso histórico que contribuyó al desarrollo de algunas de esas actividades fue el «incidente Cutter» de 1955, en el que un fallo por no inactivar totalmente el virus de la poliomielitis vivo produjo la parálisis a docenas de personas y la muerte a algunas otras por infección por el virus de la poliomielitis.⁸¹ Un buen ejemplo de la autoridad de la FDA para regular la elaboración de las vacunas fue la decisión que adoptó en 2004 de retener cerca de 50 millones de dosis de vacuna contra la gripe producidas por la Chiron Corporation después de que durante su inspección se encontraran pruebas de contaminación bacteriana durante el proceso de empaquetado.⁸²

Valoración de la seguridad tras la autorización

Las evaluaciones de la seguridad clínica continúan una vez que se autoriza una vacuna. Las actividades relacionadas con la seguridad de una vacuna posterior a la autorización se suman y complementan la información sobre seguridad obtenida durante los estudios previos a la autorización. Esas valoraciones permiten identificar y cuantificar EATV una vez que un mayor número de personas han recibido la vacuna, unas actividades que generalmente no son posibles durante los estudios clínicos previos a la autorización debido a que el número de personas vacunadas es relativamente más pequeño. Las valoraciones posteriores a la autorización permiten reunir información sobre la seguridad en las poblaciones especiales que puedan haber quedado excluidas de los estudios clínicos previos a la autorización, como las mujeres gestantes o las personas con enfermedades crónicas. Las valoraciones posteriores a la autorización permiten también controlar posibles cambios en la incidencia de reacciones adversas conocidas.

Las valoraciones de seguridad posteriores a la autorización pueden efectuarlas organismos de salud pública, agencias reguladoras, fabricantes o investigadores académicos con el objeto de estudiar una cuestión o un problema en particular. Para las valoraciones posteriores a la autorización se utilizan diferentes métodos, dependiendo de la pregunta a la que haya que responder. A menudo se emplean varios métodos que se complementan entre sí.

Los sistemas de vigilancia de la seguridad vacunal se centran en la identificación de casos de EATV, ya sea mediante un enfoque pasivo o activo. Los sistemas de vigilancia pasiva se basan en informes espontáneos de EATV. Los sistemas de vigilancia activa recurren a medidas adicionales para buscar e identificar posibles EATV.

Los estudios posteriores a la autorización pueden servir para comprobar

una hipótesis o para evaluar la seguridad de una vacuna en una población especial. En esos estudios se investiga una cuestión específica. Los estudios epidemiológicos de observación investigan posibles asociaciones entre una vacuna y uno o varios EATV específicos, especialmente acontecimientos infrecuentes para los que los estudios clínicos no serían viables o no permitirían evaluar los resultados en la práctica (en contraste con las condiciones controladas de un estudio clínico). Para efectuar estudios de observación específicos sobre las vacunas y la salud materno-infantil, los registros de exposición gestacional reúnen datos sobre resultados maternos e infantiles correspondientes a mujeres vacunadas durante la gestación, ya fuera de manera intencionada o inadvertida (dependiendo de las recomendaciones para una determinada vacuna). La organización sin ánimo de lucro Organization of Teratology Information Specialists es uno de los grupos que realiza específicamente estudios gestacionales.⁸³ Algunos fabricantes mantienen registros gestacionales para sus vacunas.

Sistemas de valoración de la seguridad tras la autorización en EE. UU.

En EE. UU., los CDC y la FDA mantienen varios sistemas complementarios para supervisar y evaluar la seguridad vacunal posterior a la autorización.

Sistema de comunicación de efectos vacunales adversos

El VAERS es un sistema nacional de vigilancia pasiva utilizado conjuntamente por los CDC y la FDA.⁸⁴ El VAERS es un sistema específico para vacunas, independiente de otros sistemas de informe de seguridad, como el programa MedWatch de la FDA (que recaba informes sobre otros tipos de productos regulados, como fármacos y dispositivos médicos). El VAERS se sirve de un formulario estándar para recopilar informes de seguridad sobre casos individuales de EATV. Acepta informes de todo el mundo, como profesionales sanitarios, pacientes, padres, cuidadores y fabricantes. El VAERS anima a informar de todo EATV clínicamente significativo o imprevisto que se produzca tras la administración de cualquier vacuna autorizada en EE. UU., aun cuando la persona que lo comunica no esté totalmente segura de que la vacuna haya sido la causa del EATV. Entre los puntos fuertes del VAERS cabe destacar su ámbito nacional y su capacidad para detectar rápidamente posibles problemas de seguridad vacunal, como EATV nuevos, inusuales o infrecuentes. El VAERS no presenta las limitaciones inherentes a un sistema de comunicación pasivo, por ejemplo, la obligación de informar sobre posibles sesgos, como una comunicación insuficiente de EATV leves o habituales o una comunicación excesiva de efectos adversos sujetos a una mayor concienciación. Los informes pueden ser incompletos o poco detallados. El VAERS no incluye un grupo comparativo (es decir, unos «controles» sin vacunar) y generalmente no se puede usar para

determinar si un EATV se ha debido a la vacuna o ha sido casual. A menudo hay que utilizar otros sistemas para investigar mejor las hipótesis generadas por el VAERS. Se puede solicitar a los CDC más información sobre el VAERS, incluida la forma de informar sobre el EATV.⁸⁵

Vaccine Safety Datalink

En 1990 se creó el Vaccine Safety Datalink (VSD), un sistema de colaboración entre los CDC y varios organismos sanitarios integrados.⁸⁶ El VSD tiene una población de más de 9 millones de miembros inscritos en organismos sanitarios, algo parecido a la población norteamericana en relación con sus características demográficas. El VSD utiliza bases de datos administrativas para asociar los registros de vacunación y otros registros médicos de los pacientes con el objeto de llevar a cabo una vigilancia activa y estudios epidemiológicos basados en la población. El VSD puede llevar a cabo estudios de observación controlados para intentar identificar una asociación entre una vacuna y un determinado EATV, y cuantificar el posible riesgo. El VSD realiza una vigilancia activa secuencial, prácticamente en tiempo real, conocida como *rapid cycle analysis* (RCA). El RCA apareció en 2005 como un método innovador de vigilancia para el seguimiento de vacunas nuevas tras su lanzamiento y de las vacunas anuales de la gripe.⁸⁷ El VSD ha llevado a cabo numerosos estudios de seguridad vacunal desde 1990.¹⁰

Proyecto CISA

Los CDC gestionan también el proyecto CISA de colaboración entre los CDC y siete centros de investigación médica. Las actividades del proyecto CISA se agrupan en tres ámbitos fundamentales: 1) realizar investigaciones clínicas, centradas en muchos casos en la identificación de factores de riesgo de EATV, en estrategias para prevenir EATV y en poblaciones especiales que no hayan sido incluidas en los estudios clínicos de vacunas previos a su autorización; 2) proporcionar una evaluación experta de aspectos más generales de la seguridad vacunal, y 3) ofrecer un servicio de evaluación de casos clínicos para los profesionales sanitarios estadounidenses cuando estos tengan un problema específico de seguridad vacunal relacionado con alguno de sus pacientes residentes en EE. UU.³⁵

Programa Postlicensure Rapid Immunization Safety Monitoring

En 2009, la FDA puso en marcha el programa Postlicensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) para vacunas como parte de la Sentinel Initiative, una iniciativa más amplia de la FDA para crear un sistema de seguimiento para vigilar la seguridad tras la autorización de diferentes tipos de productos médicos.⁸⁸ El programa PRISM utiliza los datos de reclamación de gastos médicos aportados por varias aseguradoras médicas importantes para controlar la seguridad de las vacunas y evaluar aspectos de la seguridad de determinados productos vacunales.

Cooperación internacional

Existen también iniciativas internacionales para compartir conocimientos e información entre diferentes países. Cuando se dispone de datos de varios países sobre una misma vacuna, se pueden emplear los datos combinados o el metaanálisis para obtener estimaciones de riesgo más exactas, especialmente en relación con EATV poco frecuentes. El Uppsala Monitoring Center de Uppsala (Suecia) es el centro de colaboración de la Organización Mundial de la Salud para el seguimiento de la seguridad de fármacos y vacunas, y reúne informes de casos de EATV de numerosos países, incluidos los datos del VAERS correspondientes a EE. UU.⁸⁹ La Brighton Collaboration es una red de investigación global que tiene su oficina central en Basilea (Suiza) y se encarga de elaborar métodos de investigación estandarizados, como las definiciones de casos de EATV para su uso en vigilancia e investigación, y lleva a cabo estudios internacionales coordinados.⁹⁰ El International Council for Harmonisation (ICH), con base en Ginebra (Suiza), es una asociación internacional que trabaja para armonizar las directrices para el desarrollo y la regulación farmacéuticos globales.⁹¹ El ICH creó el *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), una terminología estandarizada para facilitar el intercambio internacional de información sobre regulación de productos médicos, incluidas las vacunas. El Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) es otro organismo internacional con sede en Ginebra (Suiza) que trabaja para mejorar la salud pública y ha desarrollado directrices para la investigación y la comunicación sobre seguridad vacunal.⁹²

Ejemplos de valoración de la seguridad tras la autorización y sus repercusiones históricas

Los resultados de las evaluaciones de seguridad posteriores a la autorización pueden reforzar las prácticas vigentes o conducirnos a cambios en la forma de utilizar una vacuna, que en ocasiones repercuten considerablemente en los programas de vacunación. En 1976, EE. UU. puso en marcha una campaña de vacunación nacional en respuesta al nuevo virus de la gripe A/New Jersey/76 (Hsw1N1), que supuestamente podía llegar a producir una pandemia y al que se conocía coloquialmente como «gripe porcina».⁹³ Se había administrado la vacuna contra este virus a más de 41 millones de personas antes de suspender su uso debido al diagnóstico de casos de SGB (un trastorno desmielinizante) en personas vacunadas. Revisiones posteriores de las pruebas disponibles condujeron a la conclusión de que la vacuna había causado algunos casos de SGB.⁹⁴

La vacuna RotaShield es otro ejemplo histórico destacado de vigilancia de la seguridad tras la autorización que condujo al abandono de una vacuna en EE. UU. RotaShield fue la primera vacuna contra rotavirus autorizada en EE.

UU. (1998) y estaba indicada para prevenir la gastroenteritis por rotavirus en lactantes. Poco después de que el ACIP recomendara el uso de RotaShield, el VAERS recibió un número inusualmente elevado de informes de invaginación intestinal (invaginación del intestino que puede causar obstrucción intestinal) en niños que habían recibido RotaShield. Estos informes dieron lugar a dos estudios epidemiológicos en los que se calculó que el riesgo de invaginación intestinal era de 10-20 casos adicionales por cada 100.000 lactantes vacunados con RotaShield. Basándose en esta alteración en la relación beneficios-riesgos, el ACIP dejó de recomendarla; el fabricante retiró voluntariamente RotaShield del mercado poco antes de que el ACIP dejara de recomendarla en noviembre de 1999.⁹⁵ Otras dos vacunas contra rotavirus más recientes recibieron la autorización en 2006 y 2008. Cada una de esas vacunas se sometió a extensos estudios clínicos previos a la autorización en los que participaron más de 60.000 lactantes en cada caso, potenciándolos para intentar detectar un riesgo de invaginación intestinal de magnitud similar al de RotaShield.^{96,97} En estudios epidemiológicos posteriores a la autorización se calculó que el riesgo de invaginación intestinal era de 1-5 casos adicionales por cada 100.000 personas vacunadas. Los responsables políticos consideraron que esa estimación suponía un riesgo aceptable si se sopesaba con el efecto beneficioso de estas vacunas al reducir la incidencia de gastroenteritis por rotavirus en lactantes.⁷

Vigilancia de la seguridad vacunal durante las respuestas de salud pública

La vigilancia rutinaria de la seguridad vacunal con posterioridad a la autorización representa un proceso continuo, regular y estandarizado en situaciones normales sin urgencia ni emergencias. La vigilancia de la seguridad vacunal durante una respuesta de salud pública obliga a modificar los métodos de seguimiento normales y, en algunos casos, a adaptarlos rápidamente para reforzar las capacidades de los sistemas de vigilancia de salud pública. Entre las principales diferencias que existen entre la vigilancia rutinaria y durante una respuesta de salud pública cabe destacar la intensidad de las iniciativas, el ritmo de las actividades y (dependiendo de la vacuna) la amplitud de los objetivos en los que se centra la vigilancia. Durante una respuesta de salud pública, un sistema de seguridad vacunal posterior a la autorización debe reunir los siguientes requisitos deseables:

1. Capacidad para actuar con rapidez: capacidad para intensificar rápidamente las intervenciones necesarias para hacer frente a un aumento de la carga de trabajo. Esta capacidad de actuación incluye la necesidad de aumentar el personal disponible de manera eficaz y eficiente para llevar a cabo tareas manuales (humanas) e incorporar y reconfigurar la infraestructura de tecnología de información (TI) adicional para adaptarse al mayor volumen de datos.
2. Velocidad: rapidez en el procesamiento, formateado y análisis de grandes cantidades de datos por medio de métodos manuales y automatizados y de la TI. La velocidad implica también disponer de protocolos permanentes para facilitar las operaciones durante una respuesta o una emergencia de salud pública y actualizar continuamente los equipos y los programas informáticos para conseguir la máxima velocidad de procesamiento de datos.
3. Flexibilidad: capacidad para adaptar rápidamente los métodos, protocolos y sistemas existentes con el objeto de satisfacer las necesidades concretas de la respuesta de salud pública. La flexibilidad incluye la capacidad para adaptarse a otros sistemas y bases de datos que no se utilizan normalmente para controlar la seguridad vacunal, con el objeto de satisfacer las necesidades adicionales de determinados tipos de respuestas.
4. Métodos analíticos validados: disponer de métodos estadísticos comprobados y validados para poder analizar rápidamente grandes cantidades de datos y detectar posibles señales de seguridad (es decir, informes de EATV) de un modo oportuno.
5. Cobertura de la población: vigilar una proporción adecuada de la población que ha sido o va a ser vacunada con el objeto de garantizar

la potencia estadística necesaria para detectar EATV poco frecuentes. Además, la población que se va a vigilar deberá presentar la diversidad adecuada para poder extrapolar los resultados a la población general, incluyendo subgrupos especificados.

Pandemia de gripe H1N1 de 2009

El programa de vacunación monovalente contra la pandemia de gripe A (pH1N1) de 2009 que se llevó a cabo a gran escala en EE. UU. constituye un ejemplo de vigilancia de seguridad vacunal durante una emergencia nacional de salud pública. Aunque las vacunas pH1N1 empleadas en EE. UU. eran productos autorizados por la FDA, contenían un nuevo antígeno de la gripe A. Debido a la mayor concienciación pública en relación con la seguridad vacunal, los CDC y la FDA efectuaron un control de seguridad oportuno y exhaustivo para detectar y responder a posibles problemas de seguridad vacunal que pudieran obligar a adoptar acciones programáticas o reguladoras.

Para responder a este desafío, los CDC y la FDA reforzaron la vigilancia pasiva en el VAERS (incluyendo un procesamiento de informes, un seguimiento de informes serios y de informes de condiciones de interés especificadas previamente, y una revisión de los registros médicos acompañantes en los casos en los que se disponía de ellos) y de extracción de datos.⁹⁸ Los CDC efectuaron además una vigilancia activa en el VSD utilizando para ello el RCA, que sirvió para realizar un seguimiento prospectivo de la vacuna contra la gripe por primera vez en 2009 como parte del programa de vacunación pH1N1.⁹⁹ Además, la FDA llevó a cabo una vigilancia activa de la seguridad de la vacuna pH1N1 en la base de datos Centers for Medicare and Medicaid Services¹⁰⁰ y en su proyecto PRISM.¹⁰¹ Debido a una mayor preocupación en relación con el SGB a causa de la experiencia durante el programa de vacunación para la «gripe porcina» de 1976, los CDC adaptaron su red de investigación y vigilancia de salud pública del programa Emerging Infections Program para realizar un seguimiento adicional del SGB tras la vacunación pH1N1.¹⁵ A comienzos de diciembre de 2009, el *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) de los CDC publicó datos de seguridad de la vacuna pH1N1 del VAERS y del VSD para tranquilizar a la población acerca de la seguridad de la vacuna pH1N1.¹⁰² Posteriormente, algunos sistemas de control detectaron un ligero aumento del riesgo de SGB tras la vacunación con la vacuna de virus inactivados pH1N1; este riesgo era de una magnitud similar al observado en algunas estaciones gripales previas tras el uso de la vacuna contra la gripe estacional de virus inactivados.¹⁶

Otros departamentos del Gobierno estadounidense participaron en el control de seguridad de pH1N1, como el Department of Defense, el Department of Veterans Affairs y el Indian Health Service, utilizando para ello diversos sistemas y métodos analíticos. Además, la National Vaccine

Program Office (NVPO) del Department of Health and Human Services (HHS) creó el National Vaccine Advisory Committee (NVAC) H1N1 Vaccine Safety Risk Assessment Working Group, formado por expertos externos que se encargaban de revisar regularmente los datos de seguridad de la vacuna pH1N1 durante el programa de vacunación y que informaban de sus resultados al NVAC.¹⁰³ Se calcula que 80,8 millones de personas recibieron la vacuna pH1N1.¹⁰⁴ La iniciativa nacional para vigilar la seguridad de la vacuna pH1N1 durante la pandemia de gripe H1N1 de 2009 demostró la capacidad de las infraestructuras de vigilancia de seguridad vacunal norteamericanas para responder durante una emergencia de salud pública y un programa público de vacunación a gran escala.

Programa de vacunación contra la viruela

El programa civil estadounidense de vacunación contra la viruela que comenzó en 2003 es un buen ejemplo de respuesta limitada de salud pública para vacunar a una población específica, puesta en marcha para hacer frente a las preocupaciones sobre el uso del virus de la viruela como arma de terrorismo biológico. A diferencia del programa de vacunación pH1N1, a gran escala y de base amplia, que se desarrolló durante la pandemia de gripe H1N1 de 2009 (en el que participaron muchos organismos gubernamentales, de salud pública y del sector privado estadounidenses), el programa de vacunación contra la viruela tuvo un alcance más limitado y se dirigió específicamente a grupos profesionales escogidos. Las personas a las que se recomendó vacunarse contra la viruela eran personas escogidas en contacto directo con posibles pacientes con viruela y personas que manejaban vacunas preventivas. Las recomendaciones para el personal de laboratorio previamente designado no cambiaron.¹⁰⁵ El ejército estadounidense puso en marcha un programa independiente de vacunación contra la viruela para su personal.¹⁰⁶

La vacuna contra la viruela es una vacuna de virus activos replicativos que se administra mediante punción múltiple con una aguja bifurcada. Debido a las reacciones adversas infrecuentes, conocidas, perfectamente caracterizadas y graves (que en ocasiones pueden poner en peligro la vida de los pacientes) que conlleva esta vacuna, se llevó a cabo un cribado previo de precauciones y contraindicaciones y un seguimiento posvacunal de las personas vacunadas. El programa civil estadounidense de vacunación contra la viruela presentaba las siguientes características:

- Supervisión del programa por el Joint Smallpox Vaccine Safety Working Group del ACIP y el Armed Forces Epidemiological Board.¹⁰⁷
- Adiestramiento y preparación de los funcionarios de salud pública y el personal médico en relación con la seguridad de la vacuna contra la viruela y la identificación, la comunicación y el tratamiento de las

posibles reacciones adversas.

- Un enfoque multifacético para la vigilancia de efectos adversos, incluyendo una base de datos electrónicos completa de todas las personas vacunadas,¹⁰⁸ entrevistas telefónicas, vigilancia hospitalaria¹⁰⁹ y registro nacional de embarazos,¹¹⁰ mayor vigilancia pasiva en el VAERS (incluido un seguimiento de condiciones de interés preestablecidas, como alteraciones cardíacas)¹¹¹ y vigilancia activa.¹¹²

La vacuna contra la viruela empleada en este programa tenía un perfil de seguridad parecido al de la misma vacuna utilizada en EE. UU. antes de 1977, con la salvedad de algunos EATV cardíacos nuevos (miopericarditis y episodios de isquemia cardíaca).¹¹¹ Se realizó una investigación clínica de estos EATV cardíacos inesperados, y se comprobó que la miopericarditis tenía una relación causal con la vacuna contra la viruela.¹¹³ Posteriormente, los CDC revisaron sus recomendaciones de cribado y vacunación para limitar el riesgo de que se produjera este tipo de reacciones en personas con factores previos de riesgo cardiovascular.¹¹⁴

Seguridad de vacunas adyuvadas utilizadas en EE. UU.

Los adyuvantes son compuestos que se utilizan para potenciar la respuesta inmunitaria a vacunas que, sin ellos, serían poco inmunógenas; los adyuvantes se usan generalmente en vacunas de microorganismos inactivados constituidas por proteínas muy purificadas. Los adyuvantes no solo potencian la respuesta humoral, sino que también promueven respuestas inmunitarias específicas e inespecíficas.¹¹⁵⁻¹¹⁷

Durante décadas se han utilizado como adyuvantes algunas sales de aluminio (sulfato de aluminio y potasio [«alumbre»], hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio), debido en parte a su seguridad y a la baja frecuencia de reacciones adversas observadas.¹¹⁵ La exposición al aluminio que contienen las vacunas con este tipo de adyuvantes es muy baja; las que contienen más aluminio son la vacuna combinada de toxoides diftérico y tetánico, la vacuna acelular contra la tos ferina, la vacuna antipoliomielítica de virus inactivados y la vacuna contra la hepatitis B (Pediarix), con un contenido máximo de 0,85 mg.¹¹⁶ Las sales de aluminio son muy poco solubles y, por consiguiente, deberían absorberse lentamente a lo largo del tiempo.¹¹⁷ Coincidiendo con estas predicciones, los estudios realizados en conejos demuestran que el aluminio se absorbe lentamente tras la inyección intramuscular de sales de aluminio.¹¹⁸ Basándose en estas observaciones, Mitkus et al. determinaron que la absorción del aluminio de las vacunas durante el primer año de vida (supuestamente cuando una persona experimentará la mayor exposición al aluminio vacunal) está muy por debajo de los límites de seguridad establecidos para la exposición al aluminio.¹¹⁹

Las sales de aluminio fueron los únicos adyuvantes utilizados en las vacunas autorizadas en EE. UU. hasta 2009, año en que se autorizó el uso de Cervarix. Cervarix es una vacuna contra los serotipos 16 y 18 del VPH que contiene AS04, constituido por lípido A monofosforilo (MPL) y alumbre. El MPL combinado con las sales de aluminio no solo promueve una respuesta humoral, sino que induce también una respuesta de los linfocitos T cooperadores Th1.¹²⁰

En dos vacunas contra la gripe aprobadas por la FDA se utiliza actualmente otro tipo de adyuvantes conocidos como adyuvantes de emulsión oleoacuosa. El aceite, escaleno, es un lípido que se sintetiza mediante una serie de vías metabólicas a partir de fuentes como el hígado de tiburón y cepas de levadura recombinantes. Parece que el efecto adyuvante del escaleno está mediado por un reclutamiento de células presentadoras de antígenos y una regulación al alza de las citocinas y las quimiocinas.¹²¹ El MF59 y el AS03 son adyuvantes registrados por diferentes fabricantes que contienen escaleno. El AS03 contiene también alfatocoferol, otro compuesto

que estimula la inmunidad.¹²² La única vacuna autorizada en EE. UU. que contiene MF59 es una vacuna adyuvada contra la gripe (FLUAD, una vacuna contra la gripe estacional indicada en personas mayores de 65 años). Antes de ser autorizada en EE. UU., FLUAD se utilizaba ya en otros 38 países,¹²³ sin que se hubiera observado una mayor frecuencia de EATV graves que con las vacunas de la gripe de virus inactivados sin adyugar,¹²⁴⁻¹²⁶ aunque son más frecuentes las reacciones en el lugar de la inyección. Existe una vacuna contra la gripe A (H5N1) pre-pandémica/pandémica para urgencias que contiene AS03, pero no se comercializa para el público en general en EE. UU.¹²⁷

En 2017, la FDA autorizó algunas vacunas que contienen otros dos adyuvantes nuevos. Shingrix, una vacuna de virus inactivados que contiene AS01_B (MPL y un preparado lisosómico de una saponina, QS21), se ha recomendado para prevenir el HZ.⁷⁷ El MPL promueve una respuesta de los linfocitos T cooperadores Th1, estimulando las células presentadoras de antígenos a través de la vía del receptor de tipo *toll* 4; no se conoce bien el mecanismo de acción de QS21, pero podría guardar relación con una activación del sistema inmunitario innato.¹²⁸ Las pruebas disponibles parecen indicar que MPL y QS21 actúan sinérgicamente para inducir una respuesta a la vacuna.¹²⁸ En estudios preclínicos no se ha observado una mayor incidencia de EATV con AS01_B que con un placebo.¹²⁹ HEPLISAV-B, una vacuna que contiene oligonucleótidos de citosina fosfoguanina (CpG) inmunoestimuladores (CpG 1018), está indicada para prevenir la hepatitis B.¹³⁰ La CpG 1018 contiene secuencias de CpG sin metilar y actúa como un agonista de los receptores *toll* 9.¹²¹ En otro estudio clínico se pudo observar un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio o muerte tras la administración de HEPLISAV-B que tras la de otra vacuna. La FDA llegó a la conclusión de que las pruebas no confirmaban una relación causal entre la vacuna y esos acontecimientos, pero están previstos algunos estudios de seguridad poscomercialización para evaluar mejor esta posibilidad.¹³¹

Algunas preocupaciones sobre la seguridad de las vacunas

En la página web de los CDC, <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/index.html>, se analizan algunas preocupaciones corrientes de seguridad vacunal. En particular, en <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/concerns-history.html> se abordan algunas preocupaciones históricas. En los apartados siguientes repasamos brevemente algunas de esas preocupaciones.

Trastornos del espectro autista

La preocupación por la posibilidad de que algunas vacunas causen trastornos del espectro autista (TEA) en niños pequeños surgieron a partir de un trabajo que fue revocado debido a su poca solidez científica, incluida la violación de los protocolos éticos, conflictos de intereses y otras irregularidades.^{132,133} No obstante, persiste la preocupación por una posible asociación entre las vacunas y los TEA, y aún existen algunas hipótesis en relación con la vacuna combinada SRP, la presencia de tiomersal en algunas vacunas y las vacunaciones múltiples.¹³⁴ En numerosos estudios epidemiológicos no se ha podido demostrar una relación entre las vacunas y los TEA.^{135,136}

Tiomersal

En EE. UU. se ha utilizado durante muchos años el tiomersal (un conservante de etilmercurio) en viales multidosis de vacunas de microorganismos inactivados. A pesar de estos antecedentes de seguridad en su uso sin indicios de consecuencias indeseables para la salud,¹³⁷ en EE. UU. se empezó a retirar el tiomersal de las vacunas infantiles recomendadas habitualmente a partir de 1999 y su retirada se completó en 2001 (con la excepción de algunos preparados de vacuna contra la gripe), como parte de una campaña para reducir la exposición general de los niños al mercurio.¹³⁷ Hasta la fecha, no se han encontrado pruebas que relacionen el tiomersal con efectos clínicos importantes perjudiciales para la salud;⁸ en concreto, las pruebas epidemiológicas confirman claramente que el tiomersal no causa TEA.¹³⁸

Vacuna contra la gripe pandémica de 2009 con adyuvante AS03 y narcolepsia

La irrupción global de una nueva cepa de gripe A en 2009 (pH1N1) condujo al desarrollo de una serie de vacunas contra esta cepa endémica. En informes de 2010 se hablaba de un aumento del riesgo de narcolepsia y cataplejía en

algunos países europeos en los que se había utilizado Pandemrix, y muy especialmente en Finlandia y Suecia.¹³⁹ Pandemrix era una vacuna pH1N1 de virus inactivados que contenía el adyuvante AS03. Durante la pandemia de gripe de 2009 se emplearon otras vacunas pH1N1 de virus inactivados, como otra vacuna adyuvada con AS03 (Arepanrix),^{140,141} así como vacunas adyuvadas con MF59 y vacunas sin adyuvantes,¹⁴¹⁻¹⁴³ sin que se observara un mayor riesgo de narcolepsia. La narcolepsia con cataplejía se correlaciona estrechamente con el antígeno leucocítico humano HLA DQB1*0602, lo que parece indicar que una reacción autoinmunitaria podría eliminar las neuronas hipotalámicas que sintetizan hipocretina (un neuropéptido que promueve la vigilia); sin embargo, hasta la fecha no se ha podido identificar ningún mecanismo biológico específico que respalde esta hipótesis.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

Siguen sin conocerse las razones subyacentes de este aumento del riesgo de narcolepsia en algunas poblaciones, así como las razones de la asociación observada con Pandemrix. No obstante, persiste el interés por este tema, y se están llevando a cabo estudios con un seguimiento más prolongado en países de fuera del norte de Europa.

Preocupaciones sanitarias en relación con la vacuna contra el VPH

Las preocupaciones acerca de la seguridad son un factor que contribuye a la cobertura relativamente baja de la vacuna contra el VPH en EE. UU.¹⁴⁷ Se ha postulado una supuesta asociación entre esta vacuna y una gran variedad de trastornos autoinmunitarios y neurológicos; sin embargo, en extensos estudios epidemiológicos realizados recientemente no se ha podido confirmar ninguna de esas asociaciones.¹⁴⁸ No obstante, persiste la preocupación del público en relación con dos trastornos en particular: 1) el síndrome de la taquicardia ortostática postural (STOP), y 2) el síndrome de dolor regional complejo (SDRC). El STOP consiste en un aumento de la frecuencia cardíaca, inusualmente intenso y mantenido, al pasar de la posición en decúbito supino (p. ej., de estar tumbado) a una posición erguida (p. ej., al sentarse o ponerse de pie). Los síntomas del STOP consisten en cansancio, cefaleas, dolor torácico, disnea y síncope. El SDRC es un trastorno con dolor crónico que aparece generalmente tras un traumatismo agudo en una extremidad, y cuyos síntomas consisten en dolor exagerado y continuado, anomalías en el color y la temperatura de la piel, sudoración y debilidad muscular. Hasta la fecha no se han encontrado pruebas de una posible relación causal entre los trastornos y la vacuna contra el VPH,^{149,150} pero no es fácil evaluar esa posible asociación. El STOP y el SDRC son poco frecuentes, su diagnóstico se basa en criterios clínicos complejos^{151,152} y comparten síntomas inespecíficos con muchos otros trastornos médicos.

Preocupación por el número y la frecuencia de las vacunas

Durante sus primeros 2 años de vida, los niños reciben hasta 26 dosis de vacunas contra 14 enfermedades.⁵¹ A algunos padres les preocupa que este calendario de vacunaciones resulte en «demasiadas vacunas, demasiado pronto», y que pueda desbordar el sistema inmunitario infantil en desarrollo, debilitándolo o produciendo alteraciones del desarrollo. Hasta la fecha no hay ninguna prueba que respalde esta acusación de «demasiadas vacunas, demasiado pronto»; los estudios realizados demuestran que las vacunas inducen una respuesta inmunitaria similar con independencia de que se administren por separado o combinadas.¹⁵³ Los estudios demuestran igualmente que el número de vacunas o de antígenos vacunales no guarda ninguna relación con los TEA ni otros trastornos del desarrollo.^{135,154}

Cómo se analizan y se convierten en decisiones políticas las pruebas sobre la seguridad vacunal

Los datos de la vigilancia de la seguridad vacunal posterior a la autorización ayudan a informar las decisiones políticas relacionadas con los programas y las recomendaciones de vacunación, las iniciativas reguladoras y las decisiones relativas a las indemnizaciones por lesiones asociadas a las vacunas. En este proceso participan una serie de organismos.

El ACIP es un comité asesor externo que asesora a los CDC sobre las recomendaciones de vacunación para la población civil estadounidense.¹⁵⁵ Una vez analizadas y adoptadas por los CDC, las recomendaciones y las directrices del ACIP son publicadas en el MMWR como recomendaciones de los CDC para el uso de las vacunas en EE. UU.¹⁵⁶ En las reuniones del ACIP (abiertas al público) se presentan periódicamente los datos sobre la seguridad vacunal para comunicar debates sobre las ventajas y los riesgos de la vacunación y para guiar al ACIP en sus recomendaciones oficiales a los CDC. Si los datos de seguridad vacunal posterior a la autorización revelan la existencia de un nuevo problema de seguridad que indica que la relación beneficios-riesgos de una determinada vacuna pudiera haber variado, el ACIP puede tomar medidas, entre las que podría estar un comunicado de salud pública para informar a los profesionales sanitarios y al público. Un ejemplo reciente es el de las convulsiones febriles observadas en niños pequeños tras la administración simultánea de la vacuna contra la gripe de virus inactivados y la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente.¹⁵⁷ El ACIP puede modificar también sus recomendaciones, como cuando se detectó un aumento del riesgo de convulsiones febriles en niños pequeños tras la vacunación SRPV en comparación con la administración por separado de las vacunas SRP y contra la varicela.¹⁵⁸ En circunstancias extremas, el ACIP puede retirar una recomendación, como sucedió cuando se consideró que resultaba inaceptable el aumento del riesgo de invaginación intestinal tras la administración de la vacuna contra el rotavirus Rotashield.⁹⁵

La FDA dispone de comités asesores externos, como el Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee¹⁵⁹ y el Pediatric Advisory Committee, que pueden revisar los datos de seguridad y asesorar a la FDA.¹⁶⁰ Los datos sobre seguimiento de la seguridad vacunal previos y posteriores a la autorización y los de los compromisos posteriores a la autorización de la FDA (estudios que la FDA solicita a los fabricantes) pueden dar lugar a cambios en la información de la prescripción de una vacuna. Los cambios suelen consistir en comunicados sobre reacciones adversas adicionales o sobre el texto para comunicar un EATV tras la vacunación.¹⁶¹ Los datos de seguridad vacunal posteriores a la autorización pueden conducir igualmente

a una actualización de los apartados del prospecto dedicados a contraindicaciones o «advertencias y precauciones», que pueden orientar a los profesionales sanitarios sobre los pacientes que no deberían vacunarse o en los que habría que considerar la posibilidad de posponer la vacunación. Un ejemplo de cambio en el prospecto fue la adición de un texto que describía el riesgo de enfermedad de Kawasaki tras la administración de la vacuna contra el rotavirus RotaTeq que se evaluó en un estudio epidemiológico posterior a su autorización.¹⁶²

La NVPO se encarga de coordinar la colaboración en relación con las vacunas y las actividades de vacunación entre diferentes organismos federales (como los CDC, la FDA y los National Institutes of Health). Los objetivos de la NVPO consisten en mejorar la prevención de enfermedades humanas mediante la vacunación y en reducir los EATV, al mismo tiempo que identifican y cubren lagunas en las iniciativas federales de vacunación e inmunización.¹⁶³ Como parte de ello cabe destacar el National Vaccine Plan, que establece objetivos para el uso de vacunas con el objeto de prevenir enfermedades y propone estrategias para conseguirlo.

La National Academy of Medicine (NAM), anteriormente conocida como Institute of Medicine (IOM), es un organismo independiente de expertos en la materia procedentes de distintos ámbitos que pueden asesorar a EE. UU. y a la comunidad internacional para abordar aspectos cruciales de la salud, la medicina y las políticas relacionadas. La NAM y sus informes ofrecen decisiones políticas informadas sobre vacunaciones. A petición del HHS, la NAM ha revisado pruebas disponibles sobre determinadas vacunas, diferentes tipos de vacunas y resultados sanitarios para proponer recomendaciones de cambios en relación con las indemnizaciones por lesiones vacunales (que se describen en el apartado siguiente). El informe de 2012 de la NAM⁸ aportó buena parte de las pruebas para actualizar la Vaccine Injury Table (VIT) de 2017.

El HHS ha solicitado igualmente a la NAM que revise las pruebas sobre algunos temas específicos de seguridad vacunal de interés para los encargados de la salud pública, los profesionales sanitarios y el público en general. Esas revisiones y los informes de la NAM resultantes han servido de base para debates y decisiones políticas, y han aportado orientación estratégica sobre áreas de interés para futuras investigaciones. En los informes de la NAM se ha revisado de manera sucinta y exhaustiva una gran cantidad de pruebas científicas sobre el autismo, la vacuna SRP y el tiomersal, y se ha llegado a la conclusión de que ni la vacuna SRP ni el tiomersal presente en las vacunas infantiles producen autismo;^{138,164} estos informes tranquilizaron a los profesionales sanitarios y a la opinión pública, y facilitaron la emisión de comunicados de salud pública sobre la seguridad vacunal y el autismo. En un informe de 2013 de la NAM sobre la seguridad del calendario de vacunación infantil se aseguraba que las pruebas disponibles confirman generalmente la seguridad de ese calendario, pero se recomendaba realizar estudios de observación para valorar mejor la

seguridad del calendario de vacunación infantil en conjunto,¹⁶⁵ lo que condujo a que se propusieran nuevas investigaciones.¹⁶⁶

Indemnización por lesiones vacunales

Un paciente que experimenta una reacción adversa importante a una vacuna puede optar a una compensación económica. En 1986 se aprobó la US National Childhood Vaccine Injury Act como respuesta a las preocupaciones del mercado en relación con la responsabilidad de los fabricantes, el suministro y los precios de las vacunas, y la preocupación del público acerca de su seguridad.¹⁶⁷ Esta ley establece una importante protección e indemnidad para los fabricantes de vacunas y profesionales sanitarios que administran esas vacunas frente a demandas legales y económicas por lesiones asociadas a la vacunación. Una consecuencia de esta ley fue la creación del National VICP. El VICP es una alternativa sin culpa, gestionada por el Gobierno estadounidense, al sistema de responsabilidad civil para la adjudicación de demandas por lesiones relacionadas con las vacunas y para proporcionar compensación económica por esas lesiones.¹⁶⁸ El VICP cubre las vacunas recomendadas habitualmente por los CDC para los niños. También cubre a los adultos que reciben esas mismas vacunas. Por ejemplo, dado que la vacuna contra la gripe, la vacuna contra el VPH, la conjugada antineumocócica y otras vacunas infantiles recomendadas habitualmente se recomiendan también para los adultos, el VICP cubre también dichas vacunas con independencia de la edad de su receptor. Las personas que buscan una indemnización económica por supuestas lesiones causadas por vacunas deben presentar una demanda y proceder primero a través del proceso del VICP antes de iniciar acciones legales en el sistema de responsabilidad civil. Unos expertos especiales nombrados por el tribunal se encargan de tomar o aprobar la decisión final (en caso de llegar a un acuerdo) sobre la posible indemnización.¹⁶⁸

El VIT es una lista de las vacunas, las condiciones y las cualificaciones en las que se basa la administración del VICP. El VICP actualiza periódicamente el VIT cuando los trabajos de vigilancia e investigación proporcionan nuevos datos de seguridad vacunal. El VICP, en coordinación con su comité asesor externo, la Advisory Commission on Childhood Vaccines, remite sus recomendaciones a la Secretaría del HHS para que introduzca modificaciones en el VIT, que posteriormente adquieren el rango de política oficial a través del proceso de reglamentación federal. Un buen ejemplo es la actualización del VIT de 2017, que tuvo lugar después de que científicos de la Health Resources and Services Administration (HRSA) y los CDC revisaran exhaustivamente los datos de seguridad vacunal, incluidas las 158 conclusiones de causalidad de EATV por vacunas del informe del IOM de 2012, *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*.⁸ Entre los cambios más destacados del VIT cabe citar la adición de la LHAV después de toda vacuna inyectable y el SGB después de las vacunas contra la gripe estacional de virus inactivados.²¹

El Countermeasures Injury Compensation Program (CICP), gestionado también por el HRSA, es el programa del Gobierno estadounidense para indemnizar a las personas por lesiones relacionadas con vacunas, fármacos y otras contramedidas médicas utilizadas en respuesta a emergencias de salud pública y amenazas a la seguridad, como durante las pandemias de gripe o los ataques de bioterrorismo.¹⁶⁹ Existen dos diferencias importantes entre el CICP y el VICP: 1) el CICP cubre las vacunas y otras contramedidas médicas, como antivíricos y antibióticos, mientras que el VICP solo cubre las vacunas recomendadas para los niños de forma sistemática por los CDC, y 2) el CICP es un programa administrativo en el que las decisiones finales corresponden al HHS, mientras que el VICP es un programa jurídico en el que las decisiones se toman por un procedimiento legal (es decir, en los tribunales).

Conclusión

La seguridad de las vacunas es muy importante para los funcionarios de salud pública, los reguladores, los médicos y el público en general. Antes de autorizar una vacuna se evalúa exhaustivamente su seguridad, y se sigue vigilando y valorando después de que ha obtenido esa autorización. Los médicos desempeñan un papel importante en los procedimientos posteriores a la autorización y deben estar al corriente de la información más reciente sobre seguridad vacunal. Cuando aparece información nueva, se procede a actualizar los siguientes recursos autorizados: 1) la información sobre prescripción aprobada por la FDA que se incluye en el envoltorio de una vacuna; 2) la VIS producida por los CDC, y 3) las recomendaciones del ACIP publicadas por los CDC (disponibles en la página web de los CDC).

Los pacientes suelen considerar que los médicos constituyen su fuente más fiable de información sobre las vacunas y, a pesar de las posibles dudas acerca de ellas, suelen aceptar sus recomendaciones. Los médicos que conocen bien los numerosos pasos que se siguen para evaluar la seguridad de las vacunas pueden explicar mejor a sus pacientes sus ventajas y riesgos y tranquilizar tanto a los pacientes como a la opinión pública en relación con la seguridad de las vacunas.

Descargo de responsabilidad

Los datos y las conclusiones que se ofrecen en este capítulo son exclusivos de los autores y no reflejan necesariamente la posición oficial de los Centers for Disease Control and Prevention.

Bibliografía

1. CIOMS/WHO. *Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance: Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance*; 2010. Available from: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_re
2. Kroger A, Duchin J, Vazquez M. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *General Best Practice Guidelines for Immunization*. 2014: Available from: www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf.
3. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Advisory committee on immunization practices centers for disease control and prevention. Prevention of herpes zoster: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-5):1–30: quiz CE2-4 18528318.
4. Marin M, Guris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-4):1–40: PubMed PMID: 17585291.
5. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-04):1–34: PubMed PMID: 23760231.
6. Harper SA, Fukuda K, Cox NJ, Bridges CB. Advisory Committee on Immunization Practices. Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-13):1–8: PubMed PMID: 14557799.
7. Cortese MM, Parashar UD. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-2):1–25: PubMed PMID: 19194371.
8. Institute of Medicine *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and*

- Causality*. Washington, DC: The National Academies Press; 2012.
9. Centers for Disease Control and Prevention. *Ingredients of Vaccines — Fact Sheet*. 2011: Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/additives.htm>.
 10. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):868–878: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.048>. PubMed PMID: 26452420; PubMed Central PMCID: PMC4783279..
 11. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2294–2304: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1114525>. PubMed PMID: 22694000.
 12. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-barre syndrome following vaccination in the national influenza immunization program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol*. 1979;110(2):105–123: PubMed PMID: 463869.
 13. Greene SK, Rett M, Weintraub ES, et al. Risk of confirmed Guillain-Barre syndrome following receipt of monovalent inactivated influenza A (H1N1) and seasonal influenza vaccines in the Vaccine Safety Datalink Project, 2009-2010. *Am J Epidemiol*. 2012;175(11):1100–1109: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kws195>. PubMed PMID: 22582210.
 14. Tokars JJ, Lewis P, DeStefano F, et al. The risk of Guillain-Barre syndrome associated with influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine and 2009-2010 seasonal influenza vaccines: results from self-controlled analyses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(5):546–552: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.3220>. PubMed PMID: 22407672.
 15. Wise ME, Viray M, Sejvar JJ, et al. Guillain-Barre syndrome during the 2009-2010 H1N1 influenza vaccination campaign: population-based surveillance among 45 million Americans. *Am J Epidemiol*. 2012;175(11):1110–1119: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kws196>. PubMed PMID: 22582209; PubMed Central PMCID: PMC3888111.
 16. Salmon DA, Proschan M, Forshee R, et al. Association between Guillain-Barre syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis.

- Lancet*. 2013;381(9876):1461–1468:
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62189-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62189-8). PubMed
PMID: 23498095.
17. Dodd CN, Romio SA, Black S, et al. International collaboration to assess the risk of Guillain Barre Syndrome following Influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines. *Vaccine*. 2013;31(40):4448–4458:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.032>. PubMed
PMID: 23770307.
 18. Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1149–1155:
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu005>. PubMed PMID: 24415636.
 19. Gershman M, Staples JE. *Yellow Fever*. CDC Yellow Book 2018: *Health Information for International Travel*. New York: Oxford University Press; 2017.
 20. Duffy J, Johnsen P, Ferris M, et al. Safety of a meningococcal group B vaccine used in response to two university outbreaks. *J Am Coll Health*. 2017: 1–8:
<http://dx.doi.org/10.1080/07448481.2017.1312418>. PubMed
PMID: 28362241.
 21. Health Resources and Services Administration. *Vaccine Injury Table*. 2017: Available from:
<https://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/vaccineinjurytabl>
 22. Nair N. *Update on SIRVA*. Washington, DC: National Vaccine Advisory Committee Meeting; June 6, 2017.
 23. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record*. 2016;vol. 91:21–32.
 24. Title 42—The Public Health and Welfare. Government Publishing Office. Available from:
<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title42/pdf/USCODE-2010-title42-chap6A-subchapXIX-part2-subpartc-sec300aa-26.pdf>.
 25. Centers for Disease Control and Prevention. *Vaccine Information Statements (VISs)*. 2017: Available from:
<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/current-vis.html>.
 26. Kelso JM. Update on vaccination guidelines for allergic children. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8(11):1541–1546:
<http://dx.doi.org/10.1586/erv.09.107>. PubMed PMID:

- 19863246.
27. Immunization Action Coalition. *Screening Checklists*. 2017: Available from:
<http://www.immunize.org/handouts/screening-vaccines.asp>.
 28. Centers for Disease Control and Prevention General recommendations on immunization. In: Hamborsky JKA, Wolfe S, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-preventable Diseases*. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015.
 29. Meissner HC. ID Snapshot: how to reduce pain during vaccination. *AAP News March*. 2016;3:
<http://www.aappublications.org/news/2016/03/03/VaccinePair>
 30. Bancos S, Bernard MP, Topham DJ, Phipps RP. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. *Cell Immunol*. 2009;258(1):18–28:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2009.03.007>. PubMed PMID: 19345936; PubMed Central PMCID: PMCPMC 2693360.
 31. Das RR, Panigrahi I, Naik SS. The effect of prophylactic antipyretic administration on post-vaccination adverse reactions and antibody response in children: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9(9): e106629.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0106629>. PubMed PMID: 25180516; PubMed Central PMCID: PMCPMC4152293.
 32. Wijdicks EF, Klein CJ. Guillain-barre syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(3):467–479:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.12.002>. PubMed PMID: 28259232.
 33. Halsey NA, Edwards KM, Dekker CL, et al. Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations. *Vaccine*. 2012;30(39):5791–5798:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.005>. PubMed PMID: 22507656.
 34. Soush S, Beall B, McGee L, et al. Chapter 22: Laboratory support for surveillance of vaccine-preventable diseases. In: *Manual for the Surveillance of Vaccine-preventable Diseases*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2015.
 35. Centers for Disease Control and Prevention. *Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Project*. 2015: Available

from:

<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring>

36. Centers for Disease Control and Prevention Appendix B: Vaccines. In: Hamborsky JKA, Wolfe S, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-preventable Diseases*. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015.
37. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics*. 2008;122(3):e771–e777: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-1002>. PubMed PMID: 18762513.
38. McMillan M, Clarke M, Parrella A, Fell DB, Amirthalingam G, Marshall HS. Safety of tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):560–573: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001888>. PubMed PMID: 28178054.
39. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, et al. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System. 1990-2009. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(2):146: e1-7 <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.050>. PubMed PMID: 20965490.
40. Moro PL, Cragan J, Tepper N, et al. Enhanced surveillance of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccines in pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). 2011-2015. *Vaccine*. 2016;34(20):2349–2353: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.049>. PubMed PMID: 27013434.
41. Tsai TF, Paul R, Lynberg MC, Letson GW. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infect Dis*. 1993;168(6):1520–1523: PubMed PMID: 8245539.
42. Centers for Disease Control and Prevention *Yellow Fever*. CDC *Yellow Book 2018: Health Information for International Travel*. New York: Oxford University Press; 2017.
43. Preblud SR. Some current issues relating to rubella vaccine. *JAMA*. 1985;254(2):253–256: PubMed PMID: 3999370.
44. Moro P, Baumberg J, Lewis P, Cragan J, Tepper N, Cano M. Surveillance of adverse events after seasonal influenza

- vaccination in pregnant women and their infants in the vaccine adverse event reporting system, july 2010-may 2016. *Drug Saf.* 2017;40(2):145–152: <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-016-0482-1>. PubMed PMID: 27988883.
45. Marin M, Willis ED, Marko A, et al. Closure of varicella-zoster virus-containing vaccines pregnancy registry — United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(33):732–733: PubMed PMID: 25144545.
 46. Centers for Disease Control and Prevention. *Vaccinations*. 2015: Available from: <https://www.cdc.gov/breastfeeding/recommendations/vaccina>
 47. Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(1):208–217: PubMed PMID: 14726461; PubMed Central PMCID: PMC321465.
 48. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):309–318: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit816>. PubMed PMID: 24421306.
 49. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: a systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun.* 2017;80:10–27: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2017.03.011>. PubMed PMID: 28381345.
 50. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory Committee on Immunization Practices AAIWG. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older–United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(4):88–90: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6504a5>. PubMed PMID: 26845417.
 51. Robinson CL. Advisory Committee on Immunization Practices ACAIWG. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years–United States. 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(4):86–87: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6504a4>. PubMed PMID: 26845283.
 52. World Health Organization *Clinical Guidelines: Antiretroviral*

- Therapy. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection*. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2016:71–190.
53. Burke VE, Lopez FA. Approach to skin and soft tissue infections in non-HIV immunocompromised hosts. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(4):354–363: <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0000000000000378>. PubMed PMID: 28542092.
 54. Centers for Disease Control and Prevention. *HIV Infection and Adult Vaccination*. 2017: Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/hiv.html>.
 55. Amendola A, Tanzi E, Zappa A, et al. Safety and immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1 infected former drug users. *Vaccine*. 2002;20(31–32):3720–3724: PubMed PMID: 12399200.
 56. Kim HN, Harrington RD, Crane HM, Dhanireddy S, Dellit TH, Spach DH. Hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: current evidence, recommendations and practical considerations. *Int J STD AIDS*. 2009;20(9):595–600: <http://dx.doi.org/10.1258/ijsa.2009.009126>. PubMed PMID: 19710329.
 57. Szczawinska-Poplonyk A, Breborowicz A, Samara H, Ossowska L, Dworacki G. Impaired antigen-specific immune response to vaccines in children with antibody production defects. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(8):875–882: <http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00148-15>. PubMed PMID 26018535. PubMed Central PMCID: PMC4519726.
 58. Vigano A, Zuccotti GV, Pacei M, et al. Humoral and cellular response to influenza vaccine in HIV-infected children with full viroimmunologic response to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(3):289–296: <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181632cda>. PubMed PMID: 18545155.
 59. Leung J, Siegel S, Jones JF, et al. Fatal varicella due to the vaccine-strain varicella-zoster virus. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(1):146–149: <http://dx.doi.org/10.4161/hv.26200>. PubMed PMID: 23982221. PubMed Central PMCID: PMC4181020.
 60. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Vaccination in HIV-infected adults. *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28(8):397–410:

- <http://dx.doi.org/10.1089/apc.2014.0121>. PubMed PMID: 25029589. PubMed Central PMCID: PMC4117268.
61. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, et al. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. *J Pediatr*. 2001;139(2):305–310: <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.115972>. PubMed PMID: 11487761.
62. Scott P, Moss WJ, Gilani Z, Low N. Measles vaccination in HIV-infected children: systematic review and meta-analysis of safety and immunogenicity. *J Infect Dis*. 2011;204(suppl 1):S164–S178: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir071>. PubMed PMID: 21666158.
63. Shafran SD. Live attenuated herpes zoster vaccine for HIV-infected adults. *HIV Med*. 2016;17(4):305–310: <http://dx.doi.org/10.1111/hiv.12311>. PubMed PMID: 26315285.
64. Sprauer MA, Markowitz LE, Nicholson JK, et al. Response of human immunodeficiency virus-infected adults to measles-rubella vaccination. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6(9):1013–1016: PubMed PMID: 8340890.
65. Veit O, Niedrig M, Chapuis-Taillard C, et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):659–666: <http://dx.doi.org/10.1086/597006>. PubMed PMID: 19191654.
66. Pulendran B, Miller J, Querec TD, et al. Case of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease with prolonged viremia, robust adaptive immune responses, and polymorphisms in CCR5 and RANTES genes. *J Infect Dis*. 2008;198(4):500–507: <http://dx.doi.org/10.1086/590187>. PubMed PMID: 18598196; PubMed Central PMCID: PMC3734802 18598196.
67. Roukens AH, Visser LG, Kroon FP. A note of caution on yellow fever vaccination during maraviroc treatment: a hypothesis on a potential dangerous interaction. *AIDS*. 2009;23(4):542–543: <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e328323aeb4>. PubMed PMID: 19165082.
68. Marin M, Broder KR, Temte JL, et al. Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*.

- 2010;59(RR-3):1–12: PubMed PMID: 20448530.
69. Brichacek B, Swindells S, Janoff EN, Pirruccello S, Stevenson M. Increased plasma human immunodeficiency virus type 1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *J Infect Dis*. 1996;174(6):1191–1199: PubMed PMID: 8940208.
70. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1996;334(19):1222–1230: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199605093341903>. PubMed PMID: 8606717.
71. Castro P, Plana M, Gonzalez R, et al. Influence of a vaccination schedule on viral load rebound and immune responses in successfully treated HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25(12):1249–1259: <http://dx.doi.org/10.1089/aid.2009.0015>. PubMed PMID: 19943787.
72. Stermole BM, Grandits GA, Roediger MP, et al. Long-term safety and serologic response to measles, mumps, and rubella vaccination in HIV-1 infected adults. *Vaccine*. 2011;29(16):2874–2880: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.02.013>. PubMed PMID: 21352938. PubMed Central PMCID: PMC3073409.
73. Sullivan PS, Hanson DL, Dworkin MS, et al. Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons. *AIDS*. 2000;14(17):2781–2785: PubMed PMID: 11125897.
74. Manzi S, Kuller LH, Kutzer J, et al. Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1995;22(7):1254–1258: PubMed PMID: 7562754.
75. Naveau C, Houssiau FA. Pneumococcal sepsis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(11):903–906: <http://dx.doi.org/10.1191/0961203305lu2242xx>. PubMed PMID: 16335583.
76. Buhler S, Eperon G, Ribi C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14159. <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2015.14159>. PubMed

- PMID: 26218860.
77. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(3):103–108.
 78. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;10(6):341–352:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.12.003>. PubMed PMID: 21182987.
 79. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res Hob*. 2016;68(1):1–25:
<http://dx.doi.org/10.1002/acr.22783>. PubMed PMID: 26545825.
 80. Advisory Committee on Immunization Practices Centers for disease control and prevention. Immunization of health-care personnel: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60(RR–7):1–45: PubMed PMID: 22108587.
 81. Nathanson N, Langmuir AD. The cutter incident. Poliomyelitis following formaldehyde- inactivated poliovirus vaccination in the United States during the spring of 1955. II. Relationship of poliomyelitis to cutter vaccine. *Am J Hyg*. 1963;78:29–60: PubMed PMID: 14043545.
 82. Centers for Disease Control and Prevention Updated interim influenza vaccination recommendations–2004-05 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(50):1183–1184: PubMed PMID: 15614237.
 83. Organization of Teratology Information Specialists. *MotherToBaby: Medications & More during Pregnancy & Breastfeeding: Ask the Experts*. 2017: Available from:
<https://mothertobaby.org/>.
 84. Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety monitoring in the vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine*. 2015;33(36):4398–4405:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.035>. PubMed

- PMID: 26209838. PubMed Central PMCID: PMC4632204.
85. Centers for Disease Control and Prevention. *Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)*. 2017: Available from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring>
 86. McNeil MM, Gee J, Weintraub ES, et al. The vaccine safety datalink: successes and challenges monitoring vaccine safety. *Vaccine*. 2014;32(42):5390–5398: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.073>. PubMed PMID: 25108215.
 87. Lieu TA, Kulldorff M, Davis RL, et al. Real-time vaccine safety surveillance for the early detection of adverse events. *Med Care*. 2007;45(10 suppl 2):S89–S95: <http://dx.doi.org/10.1097/MLR.0b013e3180616c0a>. PubMed PMID: 17909389.
 88. Shoaibi A. *Prism Identifies Vaccine Safety Issues*. 2017: Available from: <https://blogs.fda.gov/fdavoce/index.php/2017/04/prism-identifies-vaccine-safety-issues/>.
 89. Letourneau M, Wells G, Walop W, Duclos P. Improving global monitoring of vaccine safety: a quantitative analysis of adverse event reports in the WHO adverse reactions database. *Vaccine*. 2008;26(9):1185–1194: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.12.033>. PubMed PMID: 18243428.
 90. Brighton Collaboration. Available from: <https://www.brightoncollaboration.org/about-us/structure.html>; 2017.
 91. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. *Welcome to the ICH Official Website*. 2017: Available from: <http://www.ich.org/home.html>.
 92. Council for International Organizations of Medical Sciences. Adverse Events Following Immunization. Definition and Application of Terms of Vaccine Pharmacovigilance (report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance); 2012:39–53.
 93. Gaydos JC, Top Jr FH, Hodder RA, Russell PK. Swine influenza a outbreak, Fort Dix, New Jersey. 1976. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1):23–28: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1201.050965>. PubMed PMID:

16494712. PubMed Central PMCID: PMC3291397.
94. Sencer DJ, Millar JD. Reflections on the 1976 swine flu vaccination program. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(1):29–33: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1201.051007>. PubMed PMID: 16494713. PubMed Central PMCID: PMC3291400.
95. Centers for Disease Control and Prevention Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48(43):1007: PubMed PMID: 10577495.
96. GlaxoSmithKline. *Product Insert: ROTARIX (Rotavirus Vaccine, Live Oral) Oral Suspension.* 2008: Available from: [https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/PIL.PDF](https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/PIL/PIL.PDF).
97. Merck. *Product Insert: RotaTeq (Rotavirus Vaccine, Live, Oral. Pentavalent) Oral Solution.* 2006: Available from: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rotateq/rotateq_pi.pdf.
98. Vellozzi C, Broder KR, Haber P, et al. Adverse events following influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines reported to the vaccine adverse event reporting system, United States, October 1, 2009-January 31, 2010. *Vaccine.* 2010;28(45):7248–7255: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.09.021>. PubMed PMID: 20850534.
99. Lee GM, Greene SK, Weintraub ES, et al. H1N1 and seasonal influenza vaccine safety in the vaccine safety datalink project. *Am J Prev Med.* 2011;41(2):121–128: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2011.04.004>. PubMed PMID: 21767718.
100. Burwen DR, Sandhu SK, MaCurdy TE, et al. Surveillance for Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination among the Medicare population, 2009-2010. *Am J Public Health.* 2012;102(10):1921–1927: <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2011.300510>. PubMed PMID: 22970693. PubMed Central PMCID: PMC3490645.
101. Nguyen M, Ball R, Midthun K, Lieu TA. The Food and drug administration's post-licensure rapid immunization safety monitoring program: strengthening the federal vaccine safety enterprise. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(suppl 1):291–297: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2323>. PubMed PMID: 22262619.

102. Centers for Disease Control and Prevention Safety of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines - United States, October 1-November 24, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(48):1351–1356: PubMed PMID: 20010511.
103. National Vaccine Advisory Committee. *National Vaccine Advisory Committee (NVAC) H1N1 Vaccine Safety Risk Assessment Working Group (VSRAGW)*. 2012: Available from: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/nvpo/nvac/reports/vsr>
104. Centers for Disease Control and Prevention. *Final Estimates for 2009-10 Seasonal Influenza and Influenza a (H1N1) 2009 Monovalent Vaccination Coverage—United States, August 2009 through May, 2010*. 2011: Available from: https://www.cdc.gov/flu/fluview/coverage_0910estimates.l
105. Wharton M, Strikas RA, Harpaz R, et al. Recommendations for using smallpox vaccine in a pre-event vaccination program. Supplemental recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) and the healthcare infection control practices advisory committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep.* 2003;52(RR-7):1–16: PubMed PMID: 12710832.
106. Grabenstein JD, Winkenwerder Jr W. US military smallpox vaccination program experience. *JAMA.* 2003;289(24):3278–3282: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.24.3278>. PubMed PMID: 12824209.
107. Neff J, Modlin J, Birkhead GS, et al. Monitoring the safety of a smallpox vaccination program in the United States: report of the joint Smallpox Vaccine Safety Working Group of the advisory committee on immunization practices and the Armed Forces Epidemiological Board. *Clin Infect Dis.* 2008;46(suppl 3):S258–S270: <http://dx.doi.org/10.1086/524749>. PubMed PMID: 18284367.
108. Centers for Disease Control and Prevention Smallpox vaccine adverse events monitoring and response system for the first stage of the smallpox vaccination program. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(5):88–89: PubMed PMID: 12588007.
109. Kleven RM, Kupronis BA, Lawton R, et al. Monitoring health care workers after smallpox vaccination: findings from the Hospital Smallpox Vaccination-Monitoring System. *Am J Infect Control.* 2005;33(6):315–319: PubMed PMID: 16110599.

110. Ryan MA, Seward JF. Smallpox vaccine in pregnancy registry T. Pregnancy, birth, and infant health outcomes from the national smallpox vaccine in pregnancy registry. 2003-2006. *Clin Infect Dis*. 2008;46(suppl 3):S221–S226: <http://dx.doi.org/10.1086/524744>. PubMed PMID: 18284362.
111. Casey CG, Iskander JK, Roper MH, et al. Adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, January-October 2003. *JAMA*. 2005;294(21):2734–2743: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.21.2734>. PubMed PMID: 16333009.
112. Thomas TN, Reef S, Neff L, Sniadack MM, Mootrey GT. A review of the smallpox vaccine adverse events active surveillance system. *Clin Infect Dis*. 2008;46(suppl 3):S212–S220: <http://dx.doi.org/10.1086/524742>. PubMed PMID: 18284361.
113. Morgan J, Roper MH, Sperling L, et al. Myocarditis, pericarditis, and dilated cardiomyopathy after smallpox vaccination among civilians in the United States, January-October 2003. *Clin Infect Dis*. 2008;46(suppl 3):S242–S250: <http://dx.doi.org/10.1086/524747>. PubMed PMID: 18284365.
114. Centers for Disease Control and Prevention Supplemental recommendations on adverse events following smallpox vaccine in the pre-event vaccination program: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(13):282–284: PubMed PMID: 12729078.
115. Gupta RK, Siber GR. Adjuvants for human vaccines—current status, problems and future prospects. *Vaccine*. 1995;13(14):1263–1276: PubMed PMID: 8585280.
116. GlaxoSmithKline Biologicals. *Highlights of Prescribing Information (Pediarix)*. 2016: Available from: <https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/Pediarix/Highlights%20of%20Prescribing%20Information.pdf>
117. Weisser K, Stubler S, Matheis W, Huisinga W. Towards toxicokinetic modelling of aluminium exposure from adjuvants in medicinal products. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.02.018>. PubMed PMID: 28237896.
118. Flarend RE, Hem SL, White JL, et al. In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using ²⁶Al. *Vaccine*. 1997;15(12–13):1314–1318: PubMed PMID: 9302736.

119. Mitkus RJ, King DB, Hess MA, Forshee RA, Walderhaug MO. Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. *Vaccine*. 2011;29(51):9538–9543: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.124>. PubMed PMID: 22001122.
120. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity*. 2010;33(4):492–503: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2010.10.002>. PubMed PMID: 21029960. PubMed Central PMCID: PMC3420356.
121. Shah RR, Hassett KJ, Brito LA. Overview of vaccine adjuvants: introduction, history, and current status. *Methods Mol Biol*. 2017;1494:1–13: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-6445-1_1. PubMed PMID: 27718182.
122. Haensler J. Manufacture of oil-in-water emulsion adjuvants. *Methods Mol Biol*. 2017;1494:165–180: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-6445-1_12. PubMed PMID: 27718193.
123. Centers for Disease Control and Prevention. *FLUAD™ Flu Vaccine With Adjuvant*. 2016: Available from: <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/adjuvant.htm>.
124. Frey S, Poland G, Percell S, Podda A. Comparison of the safety, tolerability, and immunogenicity of a MF59-adjuvanted influenza vaccine and a non-adjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults. *Vaccine*. 2003;21(27–30):4234–4237: PubMed PMID: 14505903.
125. Sindoni D, La Fauci V, Squeri R, et al. Comparison between a conventional subunit vaccine and the MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in the elderly: an evaluation of the safety, tolerability and immunogenicity. *J Prev Med Hyg*. 2009;50(2):121–126: PubMed PMID: 20099444.
126. Vesikari T, Groth N, Karvonen A, Borkowski A, Pellegrini M. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine*. 2009;27(45):6291–6295: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.02.004>. PubMed PMID: 19840662.
127. U.S. Food and Drug Administration. *Common Ingredients in U.S. Licensed Vaccines*. 2014: Available from:

- <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability>
128. Didierlaurent AM, Laupeze B, Di Pasquale A, Hergli N, Collignon C, Garcon N. Adjuvant system AS01: helping to overcome the challenges of modern vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(1):55–63:
<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2016.1213632>. PubMed PMID: 27448771.
 129. Chlibek R, Bayas JM, Collins H, et al. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults ≥ 50 years of age. *J Infect Dis*. 2013;208(12):1953–1961:
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit365>. PubMed PMID: 23904292.
 130. Corporation DT. *Product Insert: HEPLISAV-B [Hepatitis B Vaccine (Recombinant), Adjuvanted] Solution for Intramuscular Injection 2017; December*. 2017;19: Available from:
<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vac>
 131. Lowes R. *Heplisav-b Vaccine for Hep B Finally Wins FDA Approval*. Medscape Public Health. 2017;.
 132. Retraction–Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 2010;375(9713):445: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60175-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60175-4). PubMed PMID: 20137807.
 133. Dyer C. Wakefield was dishonest and irresponsible over MMR research, says GMC. *BMJ*. 2010;340: c593.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c593>. PubMed PMID: 20118180.
 134. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):456–461:
<http://dx.doi.org/10.1086/596476>. PubMed PMID: 19128068. PubMed Central PMCID: PMC2908388.
 135. DeStefano F, Price CS, Weintraub ES. Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J Pediatr*. 2013;163(2):561–567:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.02.001>. PubMed PMID: 23545349.
 136. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017;8:13:
<http://dx.doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>..

137. Offit PA. Thimerosal and vaccines—a cautionary tale. *N Engl J Med*. 2007;357(13):1278–1279:
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp078187>. PubMed PMID: 17898096.
138. Institute of Medicine *Immunization Safety Review: Vaccines and Autism*. Washington, DC: The National Academies Press; 2004.
139. Eurosurveillance editorial t European Medicines Agency updates on the review of Pandemrix and reports of narcolepsy. *Euro Surveill*. 2010;15(38.): PubMed PMID: 20929650.
140. Montplaisir J, Petit D, Quinn MJ, et al. Risk of narcolepsy associated with inactivated adjuvanted (AS03) A/H1N1 (2009) pandemic influenza vaccine in Quebec. *PLoS One*. 2014;9(9):e108489:
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108489>. PubMed PMID: 25264897. PubMed Central PMCID: PMC4180737.
141. Weibel D, Sturkenboom M, Black S, et al. Narcolepsy and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines - Multi-country assessment. *Vaccine*. 2018;3(suppl 1.): [Epub ahead of print].
142. Duffy J, Weintraub E, Vellozzi C, DeStefano F. Vaccine Safety Datalink. Narcolepsy and influenza A(H1N1) pandemic 2009 vaccination in the United States. *Neurology*. 2014;83(20):1823–1830: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000987>. PubMed PMID: 25320099.
143. Kim WJ, Lee SD, Lee E, et al. Incidence of narcolepsy before and after MF59-adjuvanted influenza A(H1N1)pdm09 vaccination in South Korean soldiers. *Vaccine*. 2015;33(38):4868–4872:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.055>. PubMed PMID: 26238720.
144. Kornum BR, Burgdorf KS, Holm A, Ullum H, Jennum P, Knudsen S. Absence of autoreactive CD4+ T-cells targeting HLA-DQA1*01:02/DQB1*06:02 restricted hypocretin/orexin epitopes in narcolepsy type 1 when detected by EliSpot. *J Neuroimmunol*. 2017;309:7–11:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.05.001>. PubMed PMID: 28601291.
145. Planty C, Mallett CP, Yim K, et al. Evaluation of the potential

- effects of AS03-adjuvanted A(H1N1)pdm09 vaccine administration on the central nervous system of non-primed and A(H1N1)pdm09-primed cotton rats. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(1):90–102:
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1227518>. PubMed PMID: 27629482. PubMed Central PMCID: PMC5287305.
146. Thebault S, Waters P, Snape MD, et al. Neuronal antibodies in children with or without narcolepsy following H1N1-AS03 vaccination. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129555:
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129555>. PubMed PMID: 26090827. PubMed Central PMCID: PMC4474558.
 147. Pathela P, Jamison K, Papadouka V, et al. Measuring adolescent human papillomavirus vaccine coverage: a match of sexually transmitted disease clinic and immunization registry data. *J Adolesc Health*. 2016;59(6):710–715:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.07.021>. PubMed PMID: 27671357.
 148. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(6):1406–1417:
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1168952>. PubMed PMID: 27029786. PubMed Central PMCID: PMC4964727.
 149. European Medicines Agency. *Review Concludes Evidence Does Not Support That HPV Vaccines Cause CRPS or POTS*. 2015: Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl\(pages/news_and_events/news/2015/11/news_detail_0024](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl(pages/news_and_events/news/2015/11/news_detail_0024)
 150. World Health, Organization. *Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on Safety of HPV Vaccines*. 2015: Available from:
http://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPV_
 151. Harden RN, Bruehl S, Perez RS, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the “budapest criteria”) for complex regional pain syndrome. *Pain*. 2010;150(2):268–274:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.030>. PubMed PMID: 20493633. PubMed Central PMCID: PMC2914601.
 152. Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation*. 2013;127(23):2336–2342:
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.144501>. PubMed PMID: 23753844. PubMed Central PMCID:

PMCPMC3756553.

153. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics*. 2002;109(1):124–129: PubMed PMID: 11773551.
154. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*. 2006;118(1):e139–e150: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-2993>. PubMed PMID: 16818529.
155. Smith JC. The structure, role, and procedures of the U.S. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Vaccine*. 2010;28(suppl 1):A68–A75: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.02.037>. PubMed PMID: 20413002.
156. Smith JC, Snider DE, Pickering LK. Advisory Committee on Immunization Practices. Immunization policy development in the United States: the role of the advisory committee on immunization practices. *Ann Intern Med*. 2009;150(1):45–49: PubMed PMID: 19124820.
157. Centers for Disease Control and Prevention Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)–United States, 2012–13 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(32):613–618: PubMed PMID: 22895385.
158. Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices Update: recommendations from the advisory committee on immunization practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(10):258–260: PubMed PMID: 18340332.
159. U.S. Food and Drug Administration. Charter of the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Available from: <https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetin>
160. Cope JU, Rosenthal GL, Weinil P, Odegaard A, Murphy DM. FDA safety reviews on drugs, biologics, and vaccines: 2007–2013. *Pediatrics*. 2015;136(6):1125–1131: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-0469>. PubMed PMID:

26598453.

161. U.S. Food and Drug Administration. *Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Safety Labeling Changes — Implementation of Section 505(o)(4) of the FD&C Act.* 2013: Available from:
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliancerc>
162. U.S. Food and Drug Administration. Information Pertaining to Labeling Revision for RotaTeq. Available from:
<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/Appro>
163. U.S. Department of Health and Human Services. *About the National Vaccine Program Office (NVPO).* 2017: Available from:
<https://www.hhs.gov/nvpo/about/index.html>.
164. Institute of Medicine *Immunization Safety Review: Measles-mumps-rubella Vaccine and Autism.* Washington, DC: The National Academies Press; 2001.
165. Institute of Medicine *The Childhood Immunization Schedule and Safety: Stakeholder Concerns, Scientific Evidence, and Future Studies.* Washington, DC: The National Academies Press; 2013.
166. Glanz JM, Newcomer SR, Jackson ML, et al. White Paper on studying the safety of the childhood immunization schedule in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine.* 2016;34(suppl 1):A1–A29: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.082>. PubMed PMID: 26830300.
167. Institute of Medicine *Priorities for the National Vaccine Plan. Appendix C, 1986 National Childhood Vaccine Injury Act (Public Law 99-660).* Washington, DC: The National Academies Press; 2010.
168. Cook KM, Evans G. The national vaccine injury compensation program. *Pediatrics.* 2011;127(suppl 1):S74–S77: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-1722K>. PubMed PMID: 21502255.
169. Centers for Disease Control and Prevention Announcements: countermeasures injury compensation program. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(25):780.

CAPÍTULO 2

Estrategias de comunicación interpersonal para aumentar la aceptación de las vacunas en los adultos

Saad B. Omer, MBBS, PhD

Caroline M. Poland, LMHC, LCAC, CCTP, NCC

Allison T. Chamberlain, MS, PhD

Antecedentes

Las vacunas han sido una herramienta sumamente eficaz para reducir de forma global la morbilidad y la mortalidad. Sin embargo, hasta hace poco tiempo, el foco primario de los programas de vacunación ha sido la vacunación infantil. En los últimos años ha habido novedades prometedoras en la vacunación de los adultos, con un progresivo énfasis en las poblaciones de mujeres embarazadas y ancianos. El éxito en el desarrollo de vacunas para adultos y recomendaciones para aumentar la vacunación de las poblaciones adultas no ha ido parejo al uso de vacunas en adultos. La cobertura vacunal infantil es en general alta, mientras que la cobertura vacunal en los adultos está muy rezagada.

Hay varias razones para el uso subóptimo de las vacunas en los adultos. Primero, a diferencia de muchas vacunas infantiles que son sistemáticas –y que en muchas circunstancias se requieren para participar en actividades sociales (p. ej., asistir a una escuela pública)–, las vacunas en los adultos no se acompañan de tales mandatos. Puesto que la vacunación en los adultos es en gran medida voluntaria, los adultos necesitan otras razones convincentes para vacunarse. Estas razones pueden incluir el deseo de mantenerse sanos (o evitar enfermedades) o proteger la salud de otros al vacunarse. Segundo, hay retos tanto en lo que concierne al suministro como a la demanda. Los retos concernientes al suministro son factores logísticos que pueden suponer barreras de acceso para la vacunación de los adultos. Un buen ejemplo es no almacenar vacunas en los centros de atención primaria para adultos. Los retos concernientes a la demanda son los que reducen o fallan en estimular la demanda del paciente o la aceptación de las vacunas. Un ejemplo de barrera en relación con la demanda es un profesional sanitario que no transmite con eficacia a los pacientes la importancia de las vacunas en los adultos. Dado el foco tradicional en la promoción de las vacunas infantiles, los profesionales sanitarios que tratan con poblaciones de adultos no han tenido un entrenamiento sustancial en las estrategias de promoción de las vacunas.

En este capítulo recopilamos varias intervenciones para aumentar las tasas de vacunación mediante un incremento de la demanda, fundadas en pruebas. Aunque una proporción significativa de las pruebas discutidas en este capítulo procede de la vacunación infantil, es también relevante para poblaciones de adultos. Además, aunque existen intervenciones sistémicas potencialmente útiles, el foco primario de este capítulo es en estrategias interpersonales –aunque estos principios pueden también adaptarse a intervenciones a nivel de sistemas y comunicación de masas–.

Consideraciones generales sobre las intervenciones de comunicación interpersonal

Hay varias ideas erróneas frecuentes en lo que respecta a las vacunas, y las vacunas en los adultos no son una excepción. Por ejemplo, muchos adultos declaran creencias falsas, como que la vacuna contra la gripe provoca «la gripe» en los receptores, que la infección natural es mejor que la vacunación y que las vacunas administradas durante el embarazo pueden producir resultados adversos en el parto, como parto prematuro. Una respuesta comprensible para enfrentarse a estas ideas equivocadas es corregirlas. Sin embargo, existen riesgos asociados a los intentos de corregir una información incorrecta.

Desde los años cincuenta, los psicólogos han conocido el así llamado efecto bumerán. En este fenómeno, la gente que recibe una información contraria a sus creencias preexistentes no solo descarta la nueva información, también aumenta su apoyo a sus puntos de vista originales.¹ Este efecto se ha replicado asimismo en el contexto de las vacunas.

En un estudio aleatorizado y controlado que incluía a más de 1.700 padres con niños menores de 17 años, los investigadores evaluaron qué estrategias funcionaban mejor a la hora de intentar desmentir el mito de que la vacuna contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis (SRP, o triple vírica) causaba autismo.² En el análisis de los padres estratificado por sus actitudes de partida hacia la vacunación, entre los padres con las actitudes menos favorables hacia la vacunación, el intento de corregir sus ideas erróneas sobre un vínculo entre la vacunación SRP y el autismo provocó de hecho una *disminución* significativa en su intención de vacunar a otro niño con la vacuna SRP. Entre los padres con actitudes más favorables hacia la vacunación, no hubo ningún cambio en la intención de vacunar. De forma interesante, este efecto sobre la intención de vacunar se observó al tiempo que los marcadores de los padres sobre conocimientos acerca de vacunas basados en hechos aumentaron, lo que señala que no pueden superarse ideas erróneas enraizadas profundamente simplemente proporcionando más información basada en hechos.

Otro aspecto que se debe recordar cuando se elaboren mensajes en relación con las vacunas es que los seres humanos son excelentes lingüistas, pero pobres «estadísticos», en el sentido de que nuestro cálculo de probabilidades de un evento no es intuitivo. Por ejemplo, la mayor parte de los niños, desde temprana edad, pueden diferenciar entre sentimientos como la tristeza y el aburrimiento, mientras que mucha gente no puede distinguir de forma visceral entre probabilidades de magnitudes sustancialmente diferentes.

Un estudio realizado entre 369 madres de niños menores de 5 años reveló

algunos hallazgos interesantes concernientes a la valoración de probabilidades estadísticas de riesgo, gravedad de una enfermedad y el poder del arrepentimiento.³ El estudio, entre otras cosas, presentó a las mujeres cifras rotundas que mostraban que el riesgo de que un niño no vacunado contraiga una enfermedad es sustancialmente más alto que el riesgo de tener un efecto adverso asociado a la vacuna. Sin embargo, la presentación de estas probabilidades no influyó en ningún aumento de la aceptación de las vacunas. Lo que importó más es la gravedad percibida de la enfermedad o del efecto adverso. Si una madre percibía la enfermedad como más grave que el evento adverso, tendería a vacunar. Además, cuanto se trató de la influencia del arrepentimiento, las mujeres previeron un arrepentimiento significativamente mayor por una decisión de no vacunar que por una de vacunar. Aunque no se han observado hallazgos similares en todos los estudios (p. ej., un estudio realizado entre 684 padres tras la pandemia de gripe H1N1 de 2009-2010 reveló que factores como la influencia familiar y la autoeficacia tuvieron mayor influencia en la aceptación de la vacuna pandémica que las percepciones sobre el riesgo y la gravedad de la enfermedad), es digno de tener en cuenta el poder que puede tener comprender la gravedad de una enfermedad en el contexto de las discusiones sobre eventos adversos asociados a las vacunas. La implicación es que en las conversaciones sobre vacunas con pacientes particularmente preocupados sobre los posibles daños causados por las vacunas debería hacerse más énfasis en la gravedad de la enfermedad, más que en la frecuencia o la probabilidad de tal evento.

Introducción a estrategias para la comunicación profesional-paciente

Las estrategias de comunicación que se discuten en este capítulo se derivan de una variedad de disciplinas que incluyen la economía conductual y la psicología social y clínica. A causa de este enfoque interdisciplinar, los elementos en que nos centramos se extienden más allá del simple suministro a los pacientes de información basada en hechos. La investigación demuestra que la reticencia o el rechazo a las vacunas tienen más causas que una simple falta de información. Puede tener sus raíces en creencias profundamente arraigadas, y puede verse enormemente influida por miembros de la familia, amigos o colegas. También puede verse influida por la forma en que se abordan conversaciones clínicas sobre vacunas.

Aunque la mayoría de los sujetos que se encuentran en un contexto clínico aceptarán las vacunas aconsejadas, algunos pueden tener dudas. Los que las tienen probablemente se ubicarán en algún lugar entre el rechazador de vacunas y el aceptador rotundo, y muy pocos sujetos rechazarán completamente todas las vacunas. Cuando un profesional sanitario se encuentra con un sujeto (o progenitor) que duda a la hora de vacunarse (o de administrar vacunas a su hijo), ya tenga ciertas preguntas específicas o parezca reticente en general, son tan importantes los argumentos del profesional a favor de las vacunas como de qué forma los expone. Las personas que cuestionan la decisión de vacunar no solamente escucharán lo que se les dice, sino que también prestarán una estrecha atención a cómo se aborda el tema, la manera en que se ofrece consejo y la confianza con que el profesional sanitario habla sobre la vacuna específica. Estos aspectos se incorporan en los apartados siguientes.

Las tres estrategias que se discuten en este capítulo son la comunicación con supuestos, la entrevista motivacional y la intervención basada en el estilo cognitivo (tabla 2-1). Así como las estrategias terapéuticas a menudo necesitan adaptarse a la situación clínica, la comunicación sobre vacunas necesita adaptarse a la población diana de la vacunación y al sujeto al que se anima a recibir la vacuna.

Tabla 2-1

Resumen de las estrategias de comunicación expuestas en este capítulo

Nombre de la estrategia	Descripción de la estrategia	Recursos necesarios	Posible aplicación
Comunicación con supuestos	En esta estrategia, el profesional asume que el paciente elegirá la vacunación utilizando pistas tanto verbales como no verbales para dirigir al paciente hacia la decisión de vacunarse; el rasgo más potente de esta estrategia es que establece la vacunación como la elección por defecto del paciente	Mínima necesidad de recursos; los profesionales sanitarios necesitan estar familiarizados con esta estrategia; es importante que todo el mundo en el consultorio, no solo el profesional, transmita la vacunación como la elección por defecto	Esta podría ser la estrategia para comenzar las conversaciones sobre vacunas con muchos pacientes; dependiendo de cómo responda el paciente, el profesional sanitario puede cambiar a otras estrategias, como la entrevista motivacional
Entrevista motivacional	En esta estrategia, los pacientes comienzan expresando las razones para el cambio, mientras se les ayuda a desarrollar una motivación intrínseca; esto permite que el paciente desarrolle un sentido aumentado de intervención, y que sea un sano «experto en su propia vida»	Educación de los profesionales sanitarios sobre las cuatro partes de la EM (OARS)	Para pacientes a quienes les cuesta encontrar razones para cambiar (es decir, aceptación de las vacunas) o para pacientes que tienen un menor sentido de intervención o menos confianza en sí mismos para tomar decisiones
Estilos cognitivos preferidos	A través de la comprensión del mundo interno y los procesos cognitivos del paciente, el profesional sanitario puede ayudarlo a movilizarse hacia la aceptación de las vacunas; a través del aprendizaje de las estrategias específicas asociadas a cada uno de los estilos cognitivos, un profesional sanitario puede «hablar el mismo lenguaje» que el paciente de una forma más eficaz, utilizando estrategias de comunicación que aumentan la posibilidad de que se produzca un cambio	Educación del profesional sanitario en los tipos de estilos cognitivos y los estilos de comunicación que mejor encajan en cada estilo	Útil para todos los pacientes, en especial para los que tienen un estilo cognitivo preferido diferente del estilo analítico, dirigido por hechos, en el que se emite gran cantidad de comunicación sobre salud

Comunicación con supuestos

Una técnica particular que se ha utilizado con eficacia en la comunicación sobre vacunación entre el profesional y paciente es la estrategia de comunicación con supuestos.⁴ En este método, el profesional sanitario supone que el paciente elegirá vacunarse, utilizando pistas tanto verbales como no verbales para dirigir al paciente hacia la decisión de vacunarse. Como tal, el rasgo más poderoso de esta estrategia es que coloca a la vacunación como la elección del paciente por defecto. Al suponer que la vacunación tendrá lugar, requiere que el paciente haga del rechazar la vacunación una decisión consciente, más que del aceptarla. Esta estrategia de alinear por defecto la toma de decisión con el resultado deseado de esa decisión es asimismo una piedra angular de la economía comportamental, un campo creciente de investigación que explora cómo la psicología humana explica la toma de decisiones económica.

La forma más directa de ilustrar esta estrategia es a través de su arquitectura verbal relativamente simple, cuya eficacia se basa enteramente en cómo se presentan las vacunas al paciente (fig. 2-1). Una estrategia investigada de forma exhaustiva por Opel et al. reveló que en lugar de preguntar al paciente si quería o no recibir una vacuna, simplemente sustituyendo la «pregunta» por una «afirmación» aumentaba de forma sustancial la aceptación de la vacuna (Douglas J).⁵ Por ejemplo, en lugar de preguntar al paciente «¿Quiere que le pongamos hoy la vacuna contra la gripe?», afirmar «Hoy hay que ponerle la vacuna contra la gripe» puede aumentar la aceptación de la vacuna. Este simple cambio altera en sí misma la arquitectura de la decisión de elegir la vacuna, presentando la vacunación como la norma o elección por defecto. Al involucrar al paciente de esta manera, el profesional sanitario puede desplazar con más eficacia el equilibrio de la toma de decisión en favor de la vacunación en vez de en sentido contrario. Aunque la investigación ha demostrado que esta estrategia de supuestos mejora la disposición a vacunarse, un área a la que dirigirse en futuras investigaciones es cómo los profesionales se sienten acerca de utilizar esta estrategia.

Marco

Asuma la vacunación

Convertir la vacunación en la elección por defecto de sus pacientes debería enmarcar toda su estrategia

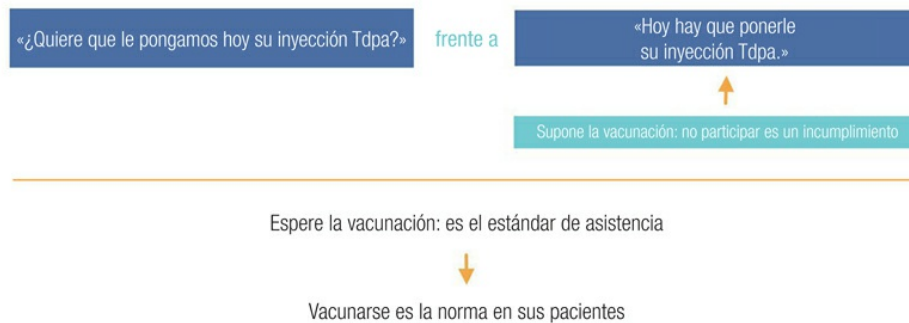


FIGURA 2-1 Marco de los mensajes sobre comunicación en las vacunas.

Es importante tener en cuenta que, aunque el éxito de la estrategia de supuestos radica en su capacidad inherente de transmitir de forma inmediata una preferencia o norma a un paciente, no impide y no debería impedir a un paciente buscar ulterior consejo o guía de su profesional sanitario en lo concerniente a asuntos sobre vacunas. La arquitectura verbal de la estrategia de supuestos no debería parecer tan firme que se vea como coercitiva, paternalista o intimidadora. Una vez dicho eso, hay una fina línea entre un uso eficaz de la estrategia de supuestos y un uso autoritario de esta estrategia. Aunque es necesaria más investigación para declarar más categóricamente cuándo está justificado cambiar de una postura más de supuestos a una más participativa, una buena regla general es usar como norma la estrategia de supuestos como la forma de iniciar una conversación sobre vacunas en todas las visitas en que se anticipe una vacunación. Al utilizar esta estrategia de forma sistemática para comenzar la discusión, el profesional sanitario transmite inmediatamente su opinión profesional sobre el asunto (es decir, que la vacunación es la elección adecuada) de una forma que es, a la vez que firme, tranquilamente normal. Toca ya al paciente desafiar el *statu quo*, lo cual, en el caso que elija hacerlo, debe atenderse de forma profesional y respetuosa.

La estrategia de supuestos puede respaldarse más a fondo mediante cambios culturales o estructurales sobre cómo las vacunas se gestionan en una clínica. Por ejemplo, estableciendo órdenes permanentes que posibiliten a las enfermeras o asistentes médicos administrar las vacunas sistemáticas antes de que el profesional sanitario prescriba la vacuna, lo que permitiría al equipo hacer operativo el objetivo de que la vacunación sea la norma en la práctica. Se ha demostrado que las órdenes permanentes aumentan de forma acentuada las tasas de vacunación,^{6,7} y esto se debe fundamentalmente a la capacidad de eliminar la necesidad de una receta del profesional sanitario.

Los miembros del equipo clínico desempeñan a menudo un papel tan importante como el del profesional sanitario en la interacción con los pacientes, y es esencial hacer consciente al equipo de este hecho. Implicar a

los miembros del equipo también puede estimular de forma sustancial la actuación en una consulta de que la vacunación es la norma. También puede ganar su convencimiento para un cambio cultural en la forma en que las vacunas se gestionan y se fomentan entre los pacientes. Educar a los miembros del equipo en cómo y cuándo utilizar la estrategia de supuestos también puede empoderarlos para llevar a cabo un cambio en los pacientes a los que sirven.

Entrevista motivacional

La entrevista motivacional (EM) es otra técnica que puede usarse en la comunicación entre el profesional sanitario y el paciente, dado que es una estrategia centrada en el paciente. El objetivo de esta estrategia es permitir que el paciente comience a expresar razones para el cambio (incluso aquellas con las que inicialmente puede no estar de acuerdo). William Miller, uno de los grandes creadores de la estrategia de EM, escribió lo siguiente sobre ella: «Se concentró una especial atención en evocar y reforzar las razones propias para el cambio verbalizadas por el paciente [...]. Presionar o argumentar contra la resistencia parecía particularmente contraproducente en tanto que provocaba una mayor defensa del *statu quo*. Un principio guía de la EM era que fuese el paciente, más que el orientador, quien expresara los argumentos para el cambio» (ref. 8, pág. 528).

Animar al paciente a que exprese argumentos para el cambio lleva a que este desarrolle una mayor apertura a la idea que antes, dando paso a un cambio de comportamiento que idealmente se mantendrá de forma sostenida. Cuando la gente expresa razones para una acción o comportamiento, incluso para aquel al que se oponen, la investigación demuestra que sus actitudes y comportamientos comienzan a desplazarse en la dirección que están expresando. Este cambio y el desarrollo de una nueva perspectiva es un proceso y no debe esperarse que ocurra de forma inmediata. Un beneficio añadido de implicar el proceso de EM en un área de la salud (es decir, vacunaciones) es que la motivación intrínseca se ha reforzado y puede también aplicarse a otras áreas (es decir, abandono del hábito tabáquico o práctica de ejercicio). Dentro de este estilo de comunicación centrado en el paciente, sus objetivos pueden explorarse brevemente, y el cambio puede discutirse y procesarse dentro del objetivo personal o su marco de valores (ref. 9, pág. 1024). La EM se ha demostrado útil en una amplia variedad de comportamientos y problemas.

Expresar empatía y ayudar a que el paciente desarrolle motivación intrínseca se hace mediante la comunicación OARS: preguntas abiertas (*open*), afirmaciones, escucha reflexiva y declaraciones resumen (*summary*) (tabla 2-2). Estos cuatro componentes de la comunicación incluyen al paciente en el proceso de toma de decisiones, lo que lleva a un proceso colaborativo entre el profesional sanitario y el paciente.

Tabla 2-2

Resumen de técnicas de entrevista motivacional aplicadas a la comunicación relacionada con las vacunas

Componente	Objetivo de este componente	Cómo lograrlo/ejemplos de declaraciones o preguntas	Observaciones adicionales útiles
Preguntas con final abierto	Mantienen la conversación fluida, con el paciente llevando el mayor peso de la conversación; construyen una relación de confianza y permiten que el profesional sanitario adquiera una comprensión de los valores, creencias, etc., del paciente	• ¿Qué preguntas tiene usted hoy? • ¿Cuáles son sus dudas actuales acerca de recibir esta vacuna? • ¿Cómo puedo serle de ayuda hoy?	Evite preguntas con «por qué» (reestructúrelas a preguntas con «qué» o «cómo»), dado que estas preguntas pueden sonar acusatorias
Afirmaciones	Con afirmaciones, el profesional sanitario señala las fortalezas que ve en el paciente o las formas en que el paciente ya ha tomado una buena decisión; no solo demuestran que el profesional sanitario está presente en la conversación, sino que también son fundamentales en el proceso de infundir confianza; también ayudan a generar autoeficacia en el paciente	• (A un paciente nervioso) «Sé que puede ser duro pedir una cita con el médico, y estoy contento de que usted haya decidido cuidarse y venir hoy» • «Puedo ver que está haciendo esfuerzos por cuidarse haciendo ejercicio de forma regular»	Requieren una escucha muy atenta
Escucha reflexiva	Reflexionando sobre lo que el profesional sanitario escucha del paciente, este último tiene la oportunidad de contemplar desde fuera sus creencias y palabras, lo que le permite considerar diferentes decisiones o cambios de comportamiento	• Simplemente repita lo que el paciente acaba de enunciar • «Usted se siente preocupado/confuso porque ____» • Repita lo que el cliente estaba diciendo, pero de una manera exagerada («Así que usted está diciendo que no hay casos en los que ____»)	Tiende a ser el componente de comunicación más difícil dentro de la EM
Declaraciones resumen	Permiten que el profesional sanitario reúna lo que se ha discutido y se asegure de que el paciente y él se hallan en la misma clave de comprensión	• «Hasta ahora hemos hablado sobre ____» • «Previamente usted había mencionado ____ preocupación sobre la vacunación, y ahora precisamente discutíamos ____» • «Hemos discutido sus preocupaciones y usted parece un poco más seguro sobre su decisión de recibir una vacuna hoy»	

A través de la empatía que se expresa con la EM, resulta posible que el profesional sanitario se relacione con la forma de ver la vida del paciente y se involucre en una estrategia centrada en el paciente. Estas técnicas permiten que el profesional sanitario, en un encuentro clínico breve, evalúe qué impulsa los valores subyacentes del paciente que influyen en su decisión sobre las vacunas. Conforme se trata al paciente como el experto en su propia vida y el profesional sanitario responde con franqueza y empatía, se procura una atmósfera segura para que el paciente exprese esos valores sobre su salud. Es crítico que el profesional sanitario intente identificar valores que ambos compartan y con los que ambos están de acuerdo. Tomando un ejemplo de la promoción de la vacunación infantil, la madre de un niño pequeño que está indecisa puede identificar un valor como «Quiero hacer todo lo que pueda para proteger a mi hijo, por eso dudo sobre dejar que mi hijo reciba una vacuna». El profesional sanitario puede responder diciendo «Uno de mis valores es también ayudar a proteger a su hijo. Parece que podemos coincidir en eso». Eso permite que el paciente y el profesional sientan que están «en el mismo equipo» y que trabajan para el mismo objetivo o valor. Las defensas que pudieran haber existido antes caen lentamente cuando se identifican una base y unos valores comunes. Entender la forma de ver la vida del paciente, especialmente a través del proceso de EM, debería ser una prioridad para el profesional sanitario.

En la EM, el profesional sanitario permite que el paciente sea el experto en su propia vida y toma una «postura inferior» respecto al paciente. Tomar una «postura inferior» significa que el profesional toma la actitud de un aprendiz curioso sobre la vida y los procesos de pensamiento del paciente. Permite que el paciente tenga el control y, al hacer esto, comunica empatía y respeto por el paciente. En lugar de tomar una posición de poder o de dar lecciones, el profesional baja de nivel y permite que la conversación tenga lugar. Una pieza crítica en este proceso de edificar respeto es que el profesional sanitario pida permiso para compartir información con el paciente.

Aunque la EM puede ser beneficiosa, los pacientes pueden continuar rechazando las vacunas. Cuando se ha registrado el rechazo a la vacuna en la historia, es importante volver a esta conversación en visitas futuras (de nuevo involucrándose de forma respetuosa y no enérgica ni dando lecciones). Al revisar este asunto, es importante que el profesional sanitario continúe implicándose con los pacientes considerándolos el experto en su vida. Si para el profesional sanitario se trata de un paciente nuevo, puede ser útil comenzar diciendo «Al mirar su historia, he notado que ha rechazado esta vacuna en el pasado. ¿Puede hablarme un poco más sobre ello?». Con un paciente que retorna al profesional sanitario, las maneras de entablar esa conversación pueden ser como sigue: «Recuerdo que la última vez que usted estuvo aquí tenía dudas acerca de la vacuna _____. Me gustaría investigar más este tema y escuchar qué opina hoy. ¿Tiene algún pensamiento, pregunta o preocupación adicional sobre esa vacuna?».

Entrevista basada en el estilo cognitivo

La EM se solapa adecuadamente con muchos otros estilos de comunicación y modelos terapéuticos, incluidos los estilos cognitivos preferidos y el modelo de toma de decisiones en salud (PCSDM, *preferred cognitive styles and health decision making model*). Este modelo, creado por uno de los autores (Poland) de este capítulo, se publicó por primera vez alrededor de 2011.¹⁰ Una idea básica del PCSDM es que los sujetos no toman decisiones de la misma manera y, por lo tanto, tratar a los pacientes de una forma única y poco original conducirá a resultados pobres, especialmente en la aceptación de vacunas. El modelo PCSDM reconoce que una comprensión del mundo interno y los procesos cognitivos de un paciente son críticos para ayudarles a desplazarse hacia la aceptación de las vacunas. Subyace al modelo el hallazgo bien demostrado de que los sujetos tienen diferentes sesgos cognitivos y utilizan varios heurísticos al tomar decisiones, especialmente en condiciones de incertidumbre.¹¹ Es crítico para los profesionales sanitarios no solamente comprender estos sesgos cognitivos y estilos diferentes, también comprender la mejor forma de hablar y comunicar información de acuerdo con el estilo cognitivo preferido por ese paciente. Un estilo cognitivo es un estilo de pensamiento básico al que generalmente se adhiere cada persona. Influye en cómo el sujeto percibe y procesa la información, en especial en condiciones de incertidumbre.¹² El concepto es básico: comprender el método preferido por el que alguien procesa la información y tomar decisiones e imitar ese proceso al diseñar su educación específicamente para ese paciente. Mientras que muchos profesionales, debido a su formación, pueden utilizar estilos cognitivos muy analíticos, educar a un paciente debería llevar primero a determinar su estilo cognitivo preferido (ref. 13, pág. 347).

De manera parecida a la EM, el profesional sanitario busca comprender el mundo interior del paciente, adaptando la comunicación a ese paciente y permitiéndole ser un experto en su propia vida y en su propio estilo de toma de decisiones. Cada sujeto tiene un estilo cognitivo principal que utiliza mientras toma tipos diferentes de decisiones, pero también puede utilizar otros estilos para ayudar en el procesamiento de información. Como se ha mencionado anteriormente, muy a menudo el profesional sanitario presenta la información en el campo de la salud de una manera muy analítica, concentrándose en hechos y datos (un ejemplo son los prospectos de información de las vacunas). Eso es porque los profesionales sanitarios, generalmente en virtud de su predisposición hacia la ciencia, así como por su formación y profesionalización, se sienten más cómodos con este estilo analítico. Aunque esta estrategia se contempla como «la manera correcta» en un profesional sanitario de estilo analítico, puede ser contraproducente para alguien que esté usando un estilo cognitivo negador o basado en el miedo. El estilo cognitivo de un paciente funciona como una lente a través de la cual recibe información.

Al ilustrar el modelo PCSDM, los autores del modelo han discutido los estilos cognitivos más frecuentes: negador, analfabeto numérico, basado en el miedo, heurístico, seguir la corriente y analítico (tabla 2-3).

Tabla 2-3

Resumen de los estilos cognitivos y la mejor estrategia para cada estilo

Estilo cognitivo	Efecto principal	Expresión verbal	Estrategia
Negador	Desconfía de hechos científicos aceptados, a pesar de las pruebas irrefutables; propenso a creer teorías conspiratorias	«No me importa lo que demuestren los datos, no creo que la vacuna sea segura»	Proporcione mensajes consistentes de forma repetida a lo largo del tiempo tomados de fuentes fiables, proporcione materiales educativos, suscite preguntas, evite una estrategia rígida, utilice estrategias de entrevista motivacional
Analfabeto	No puede comprender o tiene dificultad para manejar cifras, probabilidades o riesgos	«Un riesgo de uno entre un millón suena ciertamente alto; yo seré ese uno entre un millón que tiene un efecto secundario; evitaré la vacuna»	Proporcione información no matemática, analogías o comparaciones, utilizando un «cerebro derecho» más holístico o un abordaje emotivo
Basado en el miedo	Toma de decisiones basada en miedos	«He oído que las vacunas son dañinas y no voy a ponérmelas»	Comprenda la fuente del miedo, aporte una estrategia positiva consistente, muestre los riesgos en comparación con otros riesgos de la vida diaria, manifieste los riesgos de no recibir las vacunas, utilice estrategias de normas sociales
Heurístico	Apela a menudo a la disponibilidad heurística (lo que puedo recordar equivale a lo que ocurre normalmente)	«Recuerdo que en 1977 se produjo síndrome de Guillain-Barré después de las vacunas contra la gripe; eso debe de ser frecuente, así que yo no voy a vacunarme contra la gripe»	Señale las inconsistencias y falacias del pensamiento heurístico, proporcione materiales educativos, apele a otras heurísticas
Seguir la corriente	Influidos principalmente por lo que otros dicen o hacen	«Si otros están rechazando la vacuna, debe haber algún motivo para ello; voy a evitar la vacunación»	Comprenda a los creadores de opinión principales, señale inconsistencias lógicas, utilice las estrategias de normas sociales y autoeficacia
Analítico	Pensamiento con el cerebro izquierdo, los hechos son fundamentales	«Quiero ver los datos, así podré tomar una decisión»	Proporcione los datos requeridos, analícelos con el paciente

Esta tabla se publicó originariamente en Poland CM, Poland GA. Vaccine education spectrum disorder: the importance of incorporating psychological and cognitive models into vaccine education. *Vaccine*. 2011;29(37);6145–6148. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.131>.

Sobre la base del PCSDM (así como de las estrategias expuestas anteriormente, como la EM) se asienta la idea del realismo dependiente de las creencias. Los seres humanos tienden a creer que son seres racionales, que toman decisiones sabias y adecuadas. Sin embargo, la gente «desarrolla creencias a partir de una variedad de razones subjetivas, personales, emocionales y psicológicas, en el contexto de un medio ambiente creado por la familia, los amigos, los colegas, la cultura y la sociedad en su conjunto; después de desarrollar creencias, entonces las defiende, justifica y racionaliza con una multitud de razones intelectuales, argumentos convincentes y explicaciones racionales. *Las creencias vienen primero, las explicaciones de las creencias van a continuación*» (ref. 14, pág. 5). Los estilos cognitivos preferidos se desarrollan en el proceso del realismo dependiente de las creencias, creando una lente desde la que nuestras creencias influyen en cómo vemos los datos, las historias y la información. El PCSDM, complementado con técnicas de la EM, permite un proceso en el que la lente comienza lentamente a cambiar, permitiendo que las explicaciones comiencen a desarrollar creencias.

Contenido del mensaje

Además de las estrategias generales de comunicación sobre las vacunas, es importante el contenido mismo del mensaje (fig. 2-2). Las discusiones con sujetos que titubean sobre las vacunas no deberían concentrarse solamente en los efectos secundarios de las vacunas; las consecuencias de las enfermedades prevenibles mediante vacunas debieran ser el principio y centro de tales discusiones. Los sujetos a menudo no están familiarizados con cuán peligrosas pueden ser algunas de esas enfermedades para ellos mismos y para sus personas queridas. En lugar de eso, pueden estar más familiarizados (y asustados) con los informes ampliamente publicitados de los efectos adversos inusuales que ocurren tras una vacunación; acontecimientos que, en la mayoría de los casos, pueden no haber tenido una relación causal con la vacuna en sí. Por tanto, es importante enfatizar que enfermedades como la neumonía neumocócica, la gripe, la tos ferina y el tétanos no se han erradicado y constituyen grandes amenazas para los que son más vulnerables.

Contenido

Principios guía

Conozca bien la gravedad de las enfermedades.
Sea capaz de proporcionar uno o dos hechos sencillos para que los pacientes los recuerden.
Sea instructivo, pero no alarmante.
Evite las estadísticas: los seres humanos somos malos estadistas, pero buenos lingüistas.
Concéntrese en los hechos que quiere comunicar.

FIGURA 2-2 Principios guía del contenido de los mensajes sobre vacunas.

Cuando se pivota sobre la enfermedad, hay una fina línea entre informar al paciente e intimidarlo o asustarlo. Como se ha mencionado anteriormente, la investigación ha demostrado que enfatizar la gravedad de una enfermedad puede superar preocupaciones sobre los efectos adversos graves, pero sumamente inusuales, asociados a una vacunación. Pero cuando se enfatiza la gravedad de una enfermedad, un profesional sanitario puede asustar a los pacientes con historias sobrecogedoras de enfermedad o muerte con demasiada facilidad. Por eso, los profesionales deben recorrer esta línea con cuidado, porque el propósito no es asustar a los pacientes para que se vacunen. Más bien, el objetivo es desplazar el foco de la conversación, de una forma objetiva, desde los mitos sobre la vacuna hacia los hechos sobre la enfermedad. Una vez que se ha dado información al sujeto sobre cuán graves

pueden ser las enfermedades prevenibles por las vacunas, deberían mostrarse impacientes por escuchar lo que pueden hacer para protegerse a sí mismos.¹⁵ En este punto de la conversación, es vital proporcionar al paciente el hecho de que la vacunación es la mejor manera individual de protegerse de estos riesgos. Este concepto se basa en lo que se llama el modelo de procesamiento en paralelo ampliado.

Este modelo es un marco teórico que se desarrolló para mejorar la eficacia de las comunicaciones de riesgo y para comprender el comportamiento humano cuando se enfrenta a riesgos. Es un modelo que se ha estudiado extensamente en trabajadores sanitarios y de respuesta en emergencias, como bomberos, para calibrar su disposición a responder tras un desastre a gran escala. La investigación que aplica este modelo a la práctica ha demostrado que una persona está más inclinada a responder a un riesgo desconocido cuando percibe que la amenaza es grande y cuando tiene una comprensión sólida de lo que puede hacer para protegerse a sí mismo de esa amenaza. En otras palabras, conocen qué acciones eficaces hacia ellos mismos pueden realizar para protegerse de ese riesgo y que las medidas que toman son eficaces. Trasladar estos conceptos a la aceptación de vacunas quiere decir que los sujetos que mejor comprenden el riesgo de enfermedad y tienen la mayor conciencia de que el hecho de vacunarse les protegerá de ese riesgo estarán más inclinados a vacunarse que los que no conocen los riesgos de la enfermedad o no ven la vacunación como la mejor manera de protegerse a sí mismos.

Mientras que la mayoría de los mensajes sobre las vacunas se concentran en proteger al paciente, puede ser útil resaltar el riesgo de la enfermedad y los beneficios de las vacunas en las personas estimadas por el paciente (los llamamientos basados en la inmunidad de grupo/«rebaño» pueden ser eficaces solamente en sociedades colectivistas).¹⁶ Por ejemplo, en el caso de mujeres embarazadas, puede ser útil citar la capacidad de una vacuna administrada durante el embarazo de proteger al recién nacido de enfermedades como la gripe y la tos ferina. De manera similar, en el caso de los ancianos es apropiado hablar sobre la protección indirecta potencial hacia sus nietos.

Desmontando mitos

Algunas veces no hay más opción que afrontar directamente la idea equivocada. En estos casos, es útil recordar los siguientes pasos, modificados de *The Debunking Handbook*. En primer lugar, afirmar con claridad que lo que el sujeto cree es un mito, y evitar repetir dicho mito.¹⁷ Aunque esta estrategia conlleva el riesgo de provocar una postura defensiva por parte del paciente, es importante, porque le deja claro al paciente nuestra visión del tema (tabla 2-4). En segundo lugar, explicar de forma sucinta y comprensible por qué el mito no es cierto.

Tabla 2-4

Pasos para abordar un mito relacionado con las vacunas

Paso	Mito de que la vacuna contra la gripe causa la gripe: respuesta del profesional
1. Exponga claramente, de una forma directa, que la afirmación del paciente es un mito	«Parece que mantenerse sano es una preocupación prioritaria para usted, y eso es muy importante, pero debo reiterar que las <i>vacunas contra la gripe no causan la gripe</i> ; eso es un mito»
2. Exponga por qué el mito no es verdad	«Las vacunas contra la gripe, como la que se le inyecta en el brazo, están compuestas enteramente de virus de la gripe muertos o inactivados; esto significa que las partículas víricas de la vacuna son incapaces de hacerle enfermar»
3. Sustituya el mito por la mejor explicación alternativa	«Lo que hace la inyección contra la gripe es activar su sistema inmunitario para ayudar a que el cuerpo forme sus defensas contra la gripe; cuando esto ocurre, usted puede sentirse dolorido, casi como se siente cuando está enfermándose; normalmente estos síntomas son leves, y es importante recordar que solo es su cuerpo reaccionando a la vacuna para ayudar a formar la inmunidad»

Basado en los principios descritos en: Cook J, Lewandowsky S. *The Debunking Handbook*. St. Lucia, Australia: University of Queensland; 2011.

Demasiada información puede reforzar de forma inadvertida el mito, mientras que unos pocos hechos claros pueden ser útiles para disminuir la percepción errónea. Luego, finalmente, y lo que es más importante, se debe reemplazar el mito por la mejor explicación alternativa. La razón por la que esto resulta fundamental es que, si el profesional sanitario ha tenido éxito en desmontar el mito del sujeto, se ha creado en su mente un tipo de vacío de información. Cuando eso ocurre, el paciente tendrá el deseo de llenar ese vacío con otra explicación plausible de cualquier asociación que el mito explicase. Esta es la oportunidad para que entonces el profesional sanitario comparta con el paciente de forma clara y con confianza un hecho sencillo. De hecho, esta es una buena oportunidad para girar hacia la discusión de la gravedad de la enfermedad.

Conclusión

En años recientes se ha ampliado la base probatoria relevante de las intervenciones para la aceptación de las vacunas, y han aparecido varias estrategias fundadas en pruebas. De estas, la comunicación con supuestos es una estrategia prometedora que se debe utilizar cuando se comienzan conversaciones en relación con las vacunas en un contexto clínico (y en campañas de comunicación de masas). Para algunos sujetos, la EM y el PCSDM proporcionan opciones para un compromiso más intensivo en el abordaje de preocupaciones en relación con las vacunas. Cualquiera que sea la estrategia, el contenido del mensaje debe resaltar la enfermedad más que simplemente refutar los mitos. En situaciones en las que sea inevitable refutar el mito, hay principios que se concentran en rebatir el mito en lugar de argumentar contra él. Lo que es más importante es que es útil continuar la conversación con sujetos titubeantes hacia las vacunas. Las estrategias de persuasión pueden no ser eficaces la primera vez; sin embargo, suspender la relación con los sujetos titubeantes con las vacunas finaliza la conversación y es una oportunidad perdida de persuadir al paciente a través de una interacción ulterior. Finalmente, la aceptación de las vacunas y la ciencia de la comunicación son un área activa de investigación con una base probatoria en expansión continua. Así, los interesados o responsables en abordar la vacilación hacia las vacunas necesitan mantenerse al día de las últimas novedades en este campo.

Agradecimientos

Parte del contenido se ha adaptado del módulo VaxChat de formación médica continuada para obstetras desarrollado por los doctores Chamberlain y Omer con contribuciones por el equipo del estudio P3+. El módulo VaxChat se desarrolló con apoyo de la beca NIH R01AI110482 (MPIs Saad Omer y Daniel Salmon).

Bibliografía

1. Hovland CI, Janis IL, Kelley HH. *Communication and Persuasion: Psychological Studies of Opinion Change*. New Haven Yale University Press; 1953.
2. Nyhan B, Reifler J, Richey S, Freed GL. Effective messages in vaccine promotion: a randomized trial. *Pediatrics*. 2014;133(4):e835–e842: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-2365>.
3. Sadique MZ, Devlin N, Edmunds WJ, Parkin D. The effect of perceived risks on the demand for vaccination: results from a discrete choice experiment. *PLoS One*. 2013;8(2):e54149: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0054149>.
4. Opel DJ, Omer SB. Measles, mandates, and making vaccination the default option. *JAMA Pediatr*. 2015;169(4):303–304: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0291>.
5. Opel DJ, Heritage J, Taylor JA, et al. The architecture of provider-parent vaccine discussions at health supervision visits. *Pediatrics*. 2013;132(6):1037–1046.
6. Ogburn T, Espey EL, Contreras V, Arroyo P. Impact of clinic interventions on the rate of influenza vaccination in pregnant women. *J Reprod Med*. 2007;52(9):753–756.
7. Yonas MA, Nowalk MP, Zimmerman RK, Ahmed F, Albert SM. Examining structural and clinical factors associated with implementation of standing orders for adult immunization. *J Healthc Qual*. 2012;34(3):34–42: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1945-1474.2011.00144.x>.
8. Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. *Am Psychol*. 2009;64(6):527–537: <http://dx.doi.org/10.1037/a0016830>.
9. Borrelli B, Riekert KA, Weinstein A, Rathier L. Brief motivational interviewing as a clinical strategy to promote asthma medication adherence. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1023–1030: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.08.017>.
10. Poland CM, Poland GA. Vaccine education spectrum disorder: the importance of incorporating psychological and cognitive models into vaccine education. *Vaccine*.

- 2011;29(37):6145–6148:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.131>.
11. Kahneman D. *Thinking, Fast and Slow*. 1st ed. New York: Farrar, Straus and Giroux; 2011.
 12. Harder JT, Czyzewski A, Sherwood AL. Student self-efficacy in a chosen business career path: the influence of cognitive style. *Coll Student J*. 2015;49(3):341–354.
 13. Poland GA, Poland CM, Jacobson RM, Opel DJ, Marcuse EK. Political, ethical, social, and psychological aspects of vaccinology. In: Milligan GN, Barrett ADT, eds. *Vaccinology: An Essential Guide*. Chichester, West Sussex: John Wiley and Sons, Inc; 2015:335–357.
 14. Shermer M. *The Believing Brain: From Ghosts and Gods to Politics and Conspiracies — How We Construct Beliefs and Reinforce Them as Truths* New York. New York: Henry Holt and Company, LLC; 2011.
 15. Omer SB, Amin AB, Limaye RJ. Communicating about vaccines in a fact-resistant world. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10):929–930:
<http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2219>.
 16. Bohm R, Betsch C, Korn L, Holtmann C. Exploring and promoting prosocial vaccination: a cross-cultural experiment on vaccination of health care personnel. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6870984: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6870984>.
 17. Cook J, Lewandowsky S. *The Debunking Handbook*. St. Lucia, Australia: University of Queensland; 2011.

CAPÍTULO 3

Consideraciones especiales sobre las vacunas en los ancianos

Elie Saade, MD, MPH

David H. Canaday, MD

H. Edward Davidson, PHARMMD, MPH

Lisa F. Han, MPH

Stefan Gravenstein, MD, MPH, MPH (HON), FACP, AGSF, FGSA

Introducción

La epidemiología, las manifestaciones clínicas y la capacidad de las vacunas para prevenir o modificar la evolución de la infección cambian a medida que la población envejece, de modo que, en las personas de mayor edad, los síntomas de presentación suelen ser más leves, las consecuencias son más graves y la eficacia de las vacunas disminuye. Cuando hablamos de personas «mayores», generalmente nos referimos de forma arbitraria a personas de 50, 65, 75 u 80 años o más, dependiendo de los parámetros fijados para cada estudio concreto. En todos los casos estas observaciones generales siguen siendo ciertas por lo que se refiere al riesgo asociado a la edad.

Además de la edad, existe un segundo factor que afecta a la expresión de las enfermedades y a la eficacia de las vacunas, que es la creciente probabilidad de sufrir problemas de salud y sus correspondientes tratamientos que pueden modular aún más la respuesta inmunitaria y por ende la respuesta a las vacunas, la presentación de los síntomas, la eliminación de los microorganismos patógenos y el ritmo de recuperación. Otros factores que afectan a las personas mayores se refieren al riesgo de exposición procedente de los cuidadores, la familia y las demás personas que conviven en espacios cerrados (p. ej., los internados en establecimientos sanitarios), además de los problemas relacionados con los recursos, la alimentación y la higiene.

Las vacunas son uno de los pocos métodos demostrados capaces de modular directamente el riesgo de infección, incluso en las personas mayores. Las vacunas pueden también influir indirectamente sobre otros riesgos de infección que no son consecuencia directa de la infección para la que la vacuna es específica. Por ejemplo, si una persona evita la infección por el virus de la gripe, tendrá también un menor riesgo de neumonía por estafilococo y de neumonía por aspiración, y este es un posible beneficio derivado de la vacunación contra la gripe. En el medio hospitalario, los pacientes ancianos suelen tener un riesgo elevado de neumonía por aspiración por diversas causas, incluidos ciertos trastornos neurológicos, como la demencia, los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad de Parkinson. De modo similar, los pacientes con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienen un riesgo alto de bronquitis aguda. Tanto el riesgo como la gravedad de estas consecuencias pueden verse modificados por la vacunación contra la gripe y antineumocócica. Más aún, la administración de las vacunas se traduce en unas menores tasas de infección y en una reducción de la prescripción de antibióticos, que podrían a su vez tener efectos sobre la flora bacteriana relacionada con el sondaje vesical permanente y las infecciones de las vías urinarias. Esa posible reducción de la exposición a los antibióticos debería también reducir el alto riesgo que tienen las personas mayores de sufrir una infección por *Clostridium difficile* y sus posibles complicaciones.¹

Los geriatras han acuñado la expresión «envejecimiento de origen inflamatorio» (*inflammaging*), argumentando que existe un estado proinflamatorio asociado al proceso de envejecimiento y que tiene lugar al mismo tiempo que lo que se conoce como inmunosenescencia, es decir, el deterioro de la regulación del sistema inmunitario con todas sus consecuencias. El efecto beneficioso de la inflamación en las personas jóvenes se reduce al envejecer debido a diversos factores, como la regulación defectuosa de la actividad de los macrófagos y la disminución de la regulación inmunitaria innata. Actuando en conjunto, estos factores producen el estado inflamatorio crónico de baja intensidad que consideramos típico de los sujetos ancianos.² El envejecimiento de origen inflamatorio afecta tanto a la enfermedad infecciosa primaria como a sus consecuencias, como, por ejemplo, el ambiente protrombótico ocasionado por una infección activa.

Entre las infecciones que afectan de forma desproporcionada a las personas ancianas, las enfermedades evitables con la vacunación (EEV) constituyen un problema especial de salud pública, sobre todo si tenemos en cuenta la relativa rentabilidad de las vacunas actualmente recomendadas para este grupo de edad y su escasa utilización. Mediante datos procedentes de publicaciones revisadas por expertos y de programas gubernamentales de vigilancia de la salud, McLaughlin et al. estimaron que el coste anual de las EEV en EE. UU. fue en 2013 de 26.500 millones de dólares en las personas de 50 o más años de edad, de los cuales 15.300 millones fueron en las de edad igual o superior a los 65 años.³ Estos costes probablemente se incrementarán con el envejecimiento de la población y no reflejan por completo algunos de los beneficios indirectos de las vacunas antes mencionados. Resulta claro que existen ciertos problemas específicos de la vejez relacionados con las vacunas que pueden tener una repercusión considerable sobre la morbilidad, la mortalidad y los costes, y ellos son el objeto de esta revisión.

La edad, un riesgo sociodemográfico para enfermar

Existe una gran variación en la cobertura vacunal que obedece a factores sociales, demográficos y económicos.⁴ Utilizando la distribución global de las dosis de vacuna contra la gripe como indicador de las tasas de cobertura de vacunación, la International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations estimó que tan solo 23 países disponían en 2015 del suministro de vacunas suficiente para conseguir una tasa de vacunación superior al 75% en su población anciana. Limitaremos en gran parte nuestra exposición a los factores relacionados con la salud en EE. UU. debido al ámbito de esta revisión. En EE. UU., donde la cobertura estacional de vacunación para la temporada 2015-16 se estimó en un 63%, las conductas relacionadas con la salud se ven influidas por ciertos factores, como el nivel de conocimientos y las actitudes, creencias y prácticas, incluidos también los determinantes sociodemográficos, la percepción de la gravedad de la enfermedad y el conocimiento de las recomendaciones de vacunación. De acuerdo con la National Health Interview Survey de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), que recoge información de una muestra representativa a nivel nacional de la población civil de EE. UU. no internada en establecimientos sanitarios, las diferencias socioeconómicas en cuanto a la cobertura de vacunación persisten en todos los grupos de edad, incluidas las personas ancianas. La cobertura es superior en las personas de raza blanca que en la mayoría de los demás grupos, incluso en caso de internamiento.⁵ El incremento del consumo de vacunas en los últimos años por las personas de raza blanca ha contribuido a aumentar estas diferencias respecto a épocas anteriores. Por ejemplo, la cobertura de vacunación contra la gripe en las personas de raza blanca de edad ≥ 65 años (75,1%) es mayor que en las de raza negra (64,3%) y las de origen hispano (64,1%), y, aunque la tendencia es similar a la de los adultos jóvenes, la diferencia es más amplia en el grupo de mayor edad. Se observa un fenómeno similar en la vacunación antineumocócica (el 68,1, el 50,2 y el 41,7% en pacientes ancianos de raza blanca, negra y de origen hispano, respectivamente) y la vacunación contra el herpes zóster (HZ) en las personas de edad ≥ 60 años (el 34,6, el 13,6 y el 16% en ancianos de raza blanca, negra y de origen hispano, respectivamente).⁵

Otros factores socioeconómicos y sociodemográficos contribuyen a las diferencias en la utilización de las vacunas.⁶⁻⁹ La cobertura vacunal es inferior en los adultos que carecen de seguro de salud, incluso después de efectuar un ajuste para los factores de confusión, y la reducción de las barreras financieras para acceder a las vacunas aumenta su consumo.¹⁰ Además, las personas ancianas nacidas en el extranjero y, dentro de este grupo, las que no tienen nacionalidad estadounidense tienen una menor probabilidad de ser vacunadas que el resto.^{11,12} Según algunos estudios, la aceptación y la tasa de

utilización de las vacunas es superior en el caso de los ancianos casados o que viven con otros, pero, por el contrario, las personas que cuidan niños o las personas mayores o enfermas pueden tener una menor probabilidad de ser vacunadas.⁶

Tener un nivel educativo más alto y conocimientos de salud puede influir positivamente en la aceptación de las vacunas. Las tasas de vacunación tienden a ser más altas en las personas con una mejor situación económica, aunque, según algunos estudios, no existen diferencias o incluso la relación es inversa. El lugar de residencia puede determinar la facilidad para acceder a las vacunas, aunque estudios sobre las diferencias entre el medio urbano y el rural han obtenido resultados diversos. Los pacientes que forman parte del sistema Veterans Affairs (VA) tienen una tasa de vacunación más alta, posiblemente debido a una intervención de índole multifactorial que incluye notificaciones a los pacientes, reglamentaciones, clínicas de vacunación independientes e incentivos a los médicos. Las residencias geriátricas con políticas reglamentadas de vacunación contra la gripe anual tienen tasas más elevadas de vacunación y menores diferencias interraciales que las que carecen de ellas.^{6-9,13,14}

Edad, presentación clínica y enfermedades evitables con la vacunación

A medida que la población envejece, la presentación y las consecuencias de las tres principales EEV van cambiando. Los mejores datos de que disponemos se refieren a ingresos hospitalarios y riesgo de mortalidad, pero existen también datos clínicos, especialmente en el caso de la gripe, sobre la relación entre la vacunación previa y el riesgo de adquirir la enfermedad, y su presentación clínica y gravedad. En todos los casos, las vacunas parecen no solo mitigar el riesgo de desarrollar la enfermedad, sino también reducir sus síntomas clínicos de presentación cuando no logran prevenir la enfermedad concreta contra la que están destinadas.

Edad y presentación clínica de la gripe

El riesgo de morbilidad y muerte por la gripe y la neumonía se incrementa con la edad debido a múltiples motivos interrelacionados, y se producen cambios en la presentación clínica. La gripe suele debutar con síntomas respiratorios, y pueden combinarse la secreción nasal, la rinitis, los estornudos, las sibilancias, el dolor de garganta, la tos, la disnea, el lagrimeo, las náuseas, los vómitos y la diarrea, y síntomas generales, como la mialgia, la fiebre y el malestar general. Con excepción de este último, la mayoría de los síntomas son mucho más leves en las personas ancianas ([tabla 3-1](#)).

Tabla 3-1

Variaciones en los síntomas clínicos de la gripe con la edad^{15,16}

Signo/síntoma	Niños	Adultos	Ancianos
Tos (no productiva)	++	++++	+++
Fiebre	+++	+++	+
Mialgias	+	+	+
Cefalea	++	++	+
Malestar general	+	+	+++
Dolor de garganta	+	++	+
Rinitis/congestión nasal	++	++	+
Dolor abdominal/diarrea	+	-	+
Náuseas/vómitos	++	-	+

+, menos frecuente; +++++, más frecuente; -, no encontrado.

Además de otros autores, nosotros hemos descrito que los síntomas de presentación se modifican y se atenúan cuando la infección tiene lugar a pesar de la vacunación^{17,18} ([fig. 3-1](#)). Los síntomas de varias infecciones

víricas respiratorias pueden ser también indistinguibles en la clínica, tanto en los ancianos que viven en su domicilio como en los que están internados.^{19,20}

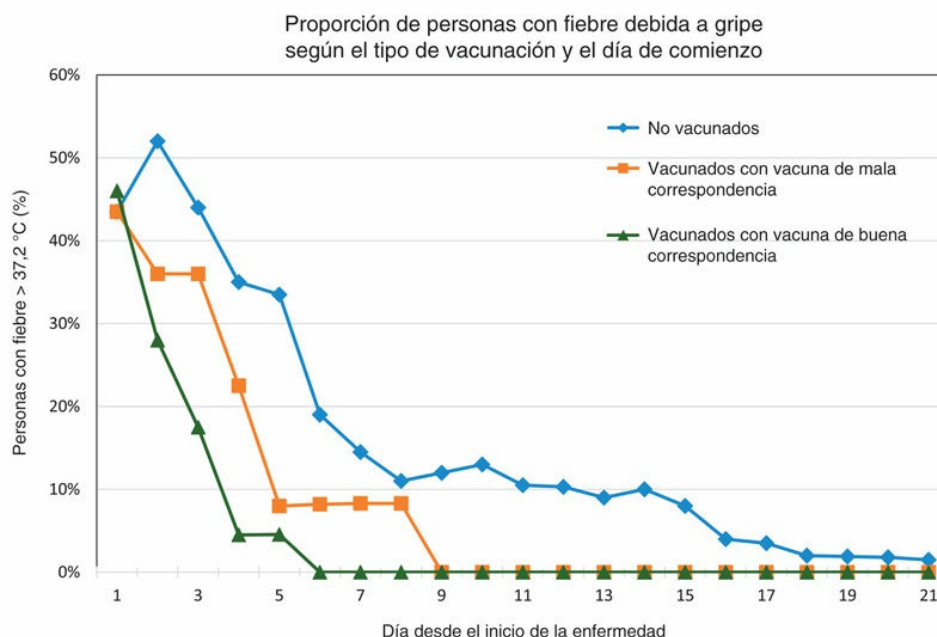


FIGURA 3-1 La reacción febril provocada por una infección como la gripe disminuye con la edad y por la vacunación, incluso si la vacuna no se corresponde bien con la cepa de gripe circulante. En este estudio sobre 500 personas en residencias geriátricas con una edad media de 65 años, se hizo un seguimiento prospectivo mediante dos visitas presenciales a la semana por miembros del personal del estudio para evaluar posibles síntomas y signos de nueva aparición indicativos de cambios en su situación clínica, incluidos leves síntomas respiratorios o cambios de conducta. Cuando se detectaba alguno de estos cambios, se recogían frotis de la nasofaringe y la faringe para su posterior cultivo y estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y las visitas presenciales pasaban a ser diarias hasta que los síntomas se habían resuelto durante al menos 48 h. El gráfico representa los datos de todo el subconjunto de pacientes con un diagnóstico de gripe confirmado por las pruebas analíticas, distribuidos en tres grupos: los que no habían sido vacunados, los que habían recibido la vacuna contra el virus circulante A/H3N2 –que es una vacuna con buena correspondencia– y los que recibieron una vacuna con peor correspondencia. Aparecen aquí representados todos los pacientes con gripe confirmada por las pruebas analíticas, si bien en la mayoría no se produjo ninguna elevación significativa de la temperatura oral ($> 37,2\text{ }^{\circ}\text{C}$), y los que no habían recibido vacunación alguna fueron los que tardaron más en retornar a su situación clínica inicial. La tasa de ataque de la gripe resultó similar en los grupos de pacientes no vacunados y en los que recibieron la vacuna contra la cepa del virus inadecuada, pero, en los que recibieron la vacuna con la cepa correcta, la tasa fue aproximadamente de una cuarta parte.¹⁷

El diagnóstico temprano de la enfermedad gripal o pseudogripal (ESG), el inicio temprano del tratamiento y las medidas profilácticas son fundamentales para controlar con éxito los brotes epidémicos en las unidades de cuidados prolongados (CP). Aunque la presentación clínica de la ESG es variable incluso en las personas más jóvenes, suele incluir uno o varios síntomas (p. ej., comienzo brusco de fiebre, escalofríos, mialgias y cefalea,

junto con dolor de garganta y tos). Sin embargo, puede ser más sutil o incluso faltar en las personas mayores, lo que dificulta su diagnóstico temprano. En lugar de estos síntomas, los ancianos pueden presentar una respuesta febril disminuida frente a la infección y mostrar únicamente un deterioro de su situación funcional y otros indicadores clínicos (fig. 3-2), como inicio o empeoramiento de un estado confusional, incontinencia, caídas, empeoramiento de su movilidad, reducción del consumo de alimentos o incapacidad para colaborar con el personal.²¹⁻²³

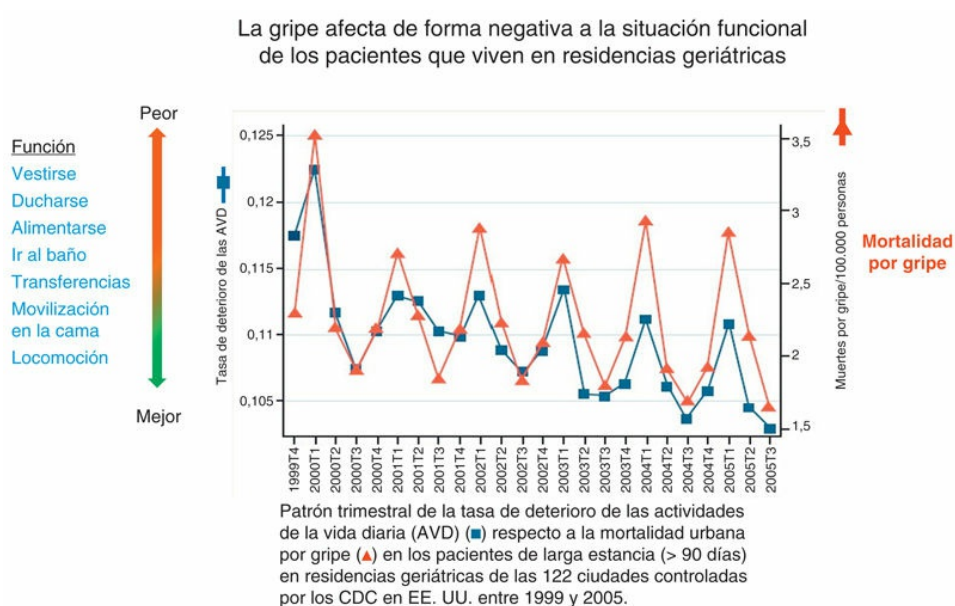


FIGURA 3-2 La gravedad de la gripe en el medio urbano se comporta estadísticamente de forma muy similar al grado de empeoramiento funcional de los pacientes que viven en residencias geriátricas cercanas. Esta figura representa el patrón trimestral de la tasa de deterioro de las actividades de la vida diaria (alimentarse, ducharse, vestirse, ir al baño, transferencias, movilización en la cama y locomoción) mediante una escala de 28 puntos en la que la puntuación más alta equivale a una mayor dependencia funcional durante un periodo de 6 años.²¹

Discapacidad evitable con la vacunación

La gripe influye negativamente en la capacidad de los ancianos para realizar de forma independiente sus actividades de la vida diaria (AVD) básicas, como vestirse, comer, ir al baño, asearse y deambular. La pérdida de peso no intencionada, las infecciones y las úlceras por presión se han asociado también al deterioro funcional. En un estudio prospectivo longitudinal, Gozalo et al. describieron una repercusión importante y negativa sobre la calidad en las residencias geriátricas, medida mediante el deterioro de las AVD, la pérdida de peso, las úlceras por presión y las infecciones, que era coincidente y proporcional a la gravedad local de la gripe, lo que señala que la gripe estacional tiene una importante repercusión negativa sobre la calidad

de vida de la población anciana superviviente que vive en residencias geriátricas.²¹ Los pacientes ancianos que están hospitalizados se enfrentan a la perspectiva de precisar un nivel superior de cuidados al alta, pero son minoría los pacientes que sufren una discapacidad catastrófica con pérdida de su independencia. McElhaney et al. describieron que, en personas ancianas, los efectos de la gripe pueden prolongarse más allá del período agudo, lo que se traduce en una reducción de su independencia y su capacidad funcional, y en un aumento de su fragilidad, su discapacidad, su necesidad de cuidados y también de los costes. La fragilidad se define como un estado de mayor vulnerabilidad a eventos adversos respecto a otras personas de la misma edad y puede también contribuir a la disminución de la eficacia de las vacunas.²⁴ Andrew et al. analizaron datos procedentes de la Serious Outcomes Surveillance Network de la Public Health Agency de Canadá y de la Influenza Research Network de los Canadian Institutes of Health Research para calcular la repercusión de la fragilidad sobre la eficacia estimada de las vacunas. Utilizaron datos procedentes de casos confirmados mediante pruebas analíticas, y mediante un diseño prospectivo de casos y controles publicaron la eficacia vacunal (EV) de la vacuna contra la gripe trivalente en personas de edad igual o superior a 65 años hospitalizadas durante la temporada de gripe 2011-2012.²⁵ Describieron que la EV era llamativamente distinta dependiendo del grado de fragilidad, y la EV era mejor en los pacientes sin fragilidad que en los que ya la tenían o que la sufrirían posteriormente. Esto concuerda con los resultados de otros estudios que evaluaron la interacción entre la situación de fragilidad y la vacunación contra la gripe, e indica que debemos considerar la fragilidad como un factor de confusión en los estudios sobre la vacuna contra la gripe y posiblemente también en otras vacunas.

Además de contribuir a ese deterioro funcional más difícil de valorar en los ancianos con fragilidad, la gripe se asocia también a complicaciones cardiovasculares (CV). Las estimaciones actuales indican que la gripe, la ESG y las infecciones de las vías respiratorias aumentan el riesgo de infarto de miocardio (cociente de posibilidades [OR, *odds ratio*]: 2,01; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,47-2,76), y que este riesgo es mayor en las personas mayores con una enfermedad CV previa conocida.²⁶⁻²⁸ Kwong et al. informaron de que la incidencia acumulada de ingresos por infarto de miocardio en los 7 días posteriores a una infección gripal aguda durante el intervalo de riesgo era 6,05 veces mayor que en el intervalo de control (IC del 95%, 3,86-9,5).²⁹ El artículo de Smeeth et al. propone, sin embargo, que el riesgo del primero y de posteriores infartos de miocardio o de accidentes cerebrovasculares tras una infección sistémica de las vías respiratorias es mayor y se prolonga más allá del episodio, posiblemente durante varios meses.³⁰ Existen también pruebas, posiblemente con algún tipo de mecanismo implicado, de que la coinfección por el virus de la gripe que causó la pandemia de 1918 y *S. pneumoniae* activa las vías de la coagulación y puede provocar una trombosis pulmonar diseminada.³¹

¿Qué es lo que hace que la presentación clínica de la gripe sea diferente en las personas mayores y qué las hace más vulnerables a estas complicaciones? Podemos clasificar estas causas y sus efectos en la alteración de la presentación clínica en cuatro grupos, atendiendo a los cambios fisiológicos, la acumulación de enfermedades concomitantes, la respuesta alterada de las citocinas a las infecciones, y la situación de la inmunidad adaptativa y senescente (tabla 3-2).

Tabla 3-2

Cambios biológicos con la edad y su efecto sobre la presentación clínica y las complicaciones^{17,19,32}

Cambios biológicos con la edad	Repercusión clínica
Disminución de la función mucociliar de las vías respiratorias	Disminución de la tos, eliminación menos eficiente de los virus y de las secreciones
Disminución de la fuerza de los músculos respiratorios, de la producción de moco protector y de la distensibilidad pulmonar	Disminución de la capacidad residual funcional y del FEV1, disminución de la eliminación pulmonar de virus, menor eliminación de dióxido de carbono y oxigenación menos eficiente
Disminución de la respuesta cardíaca a la hipoxia	Retraso en la percepción de la disnea, gravedad posiblemente mayor en el momento de presentación
Retraso en la elevación de las citocinas inflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-8, IL-1) con la infección	Retraso en el comienzo clínico de los síntomas, con menor fiebre y malestar general, y eliminación de virus menos eficiente
Retraso en la disminución de las citocinas inflamatorias inducidas por un estímulo infeccioso	Período más prolongado en el que las citocinas inflamatorias provocan un estado protrombótico (p. ej., riesgo de accidente cerebrovascular tromboembólico o de infarto de miocardio)
Disminución de la colaboración de los linfocitos T	Menor protección proporcionada por la vacuna y menor duración de esta protección
Aumento de la cantidad de linfocitos T memoria con desequilibrio entre las respuestas Th1 y Th2	Disminución de la respuesta a la vacuna y a una nueva infección
Disminución de la respuesta de los linfocitos T a la IL-2	Disminución de la colaboración de los linfocitos T para organizar una respuesta inmunitaria adaptativa y reducción de la respuesta a las vacunas
Disminución de las respuestas de linfocitos B a los nuevos antígenos y aumento de autoanticuerpos	Disminución de la respuesta a las vacunas y aumento de la autoinmunidad
Disminución de la citotoxicidad por células NK	Disminución de la inmunidad innata
Disminución de la nutrición	Disminución de la reserva fisiológica, mayor dificultad para la rehabilitación
Envejecimiento cerebral	Mayor probabilidad de sufrir un estado confusional agudo y alteraciones del sueño y del apetito, con liberación de citocinas asociada a la infección y al estrés

FEV1, volumen espiratorio forzado en 1 s.

Existen varios rasgos característicos del envejecimiento que reducen la eliminación de los virus. Desde el punto de vista pulmonar, la disminución de la población de células ciliadas y del número de cilios por célula en el aparato mucociliar disminuye la tos, hace que esta sea menos productiva y reduce la eliminación de los virus.¹⁹ La cifosis, frecuente en las personas ancianas, y el envejecimiento pulmonar afectan a la capacidad residual funcional y disminuyen el volumen espiratorio forzado en 1 s [FEV1]),

reduciendo la eliminación pulmonar de virus, además de la eficiencia de la oxigenación y de la eliminación del dióxido de carbono. Existe una reducción de la producción de secreciones, incluida la saliva, asociada a la edad, pero también se debe frecuentemente al uso de fármacos, en particular los que tienen efectos anticolinérgicos.^{33,34}

Un segundo cambio asociado al envejecimiento es la reducción de la respuesta cardíaca a la hipoxia, por lo que la percepción de la disnea puede demorarse. De forma similar, la reducción de la reserva cardíaca asociada a la edad y la posible reducción de la sensibilidad a la hipoxia pueden retrasar la presentación clínica y hacer que la gravedad con que se presenta sea mayor.³⁵

Existen muchos factores de índole inmunitaria que se modifican con el envejecimiento y que contribuyen de forma importante a alterar la presentación clínica. El incremento de citocinas proinflamatorias es menor y se ve retardado, todo lo cual contribuye a la disminución y al retraso de los síntomas cuando la infección gripal comienza. Además, el retorno a los valores basales de los mediadores inmunitarios, sobre todo del factor de necrosis tumoral (TNF) α , requiere más tiempo en los ancianos, lo que supone una recuperación funcional más lenta. Esto puede tener relación con el mayor riesgo de episodios trombóticos que existe en las personas mayores tras una infección aguda.

Son varios los aspectos de la morbilidad múltiple propia de la edad avanzada que influyen sobre la forma de presentación de la enfermedad en los ancianos: 1) la repercusión que la propia enfermedad tiene sobre la respuesta inmunitaria; 2) los fármacos administrados para sus problemas crónicos, como las estatinas, y 3) la capacidad que tiene la enfermedad de modificar la presentación clínica.³⁶ Son muchas las enfermedades que afectan a la resistencia inmunitaria, bien directamente a través de la respuesta a la infección o bien indirectamente al reducir los efectos protectores inducidos por las vacunas.³⁷ Entre estas enfermedades están la insuficiencia renal crónica, las enfermedades endocrinas (incluida la diabetes), las enfermedades del tejido conjuntivo y diversas neoplasias malignas. Todos estos trastornos tienden a ser más prevalentes con la edad. Además, los tratamientos farmacológicos antineoplásicos y antirreumáticos pueden por sí mismos reducir la respuesta inmunitaria a la infección y a la vacunación.³⁸ A medida que la población envejece aumenta la probabilidad de tomar fármacos, que pueden afectar tanto a la inmunidad como a la producción de secreciones.³⁴ Todo ello en conjunto repercute sobre la presentación clínica y las complicaciones.

Edad y presentación clínica de *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae es un colonizador habitual de la orofaringe humana en cerca del 10% de los adultos y más del 30% de los niños, sin producir

ningún signo de enfermedad. No se conocen otros reservorios. La colonización de la nasofaringe es el suceso clave previo a la infección y a la enfermedad, y también a la transmisión cruzada. La mayor parte de la carga de enfermedad por *S. pneumoniae* en los adultos se debe a la neumonía, pero posee la capacidad de provocar un gran número de enfermedades, al igual que en otras edades.³⁹ A grandes rasgos, podemos considerar dos tipos de manifestaciones clínicas: 1) la enfermedad neumocócica invasora (ENI), y 2) la enfermedad neumocócica no invasora (ENNI). McLaughlin et al. han estimado que el coste anual debido a la enfermedad neumocócica en EE. UU. fue en 2013 de 5.100 millones de dólares para los adultos de 50 años o más, de los cuales 3.800 millones correspondían a los pacientes de edad igual o superior a 65 años.³

La ENI puede definirse como un episodio infeccioso en el que se aísla *S. pneumoniae* en una localización normalmente estéril, generalmente la sangre o el líquido cefalorraquídeo, con independencia del síndrome clínico existente. En los ancianos, estos episodios son habitualmente septicemias con o sin neumonía o meningitis. Otras manifestaciones menos frecuentes son la endocarditis, la pericarditis purulenta, la osteomielitis, la artritis séptica, el empiema pulmonar, la peritonitis bacteriana espontánea, la pielonefritis, la endoftalmitis y la tiroiditis purulenta.⁴⁰

La ENNI comprende un amplio abanico de manifestaciones, desde infecciones de las vías respiratorias superiores (p. ej., otitis media aguda, sinusitis y epiglotitis) a infecciones gastrointestinales (p. ej., colecistitis y colangitis), infecciones de la piel y de las partes blandas (p. ej., erisipela, celulitis) y neumonía sin bacteriemia. *S. pneumoniae* es la causa bacteriana más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Es importante reseñar que, de acuerdo con los estudios epidemiológicos, en más del 75% de los casos de neumonía neumocócica (NN) se cree que no existe bacteriemia, por lo que se clasifican como ENNI. La NN sin bacteriemia sigue siendo una causa importante de mortalidad en EE. UU., país donde se estima que se producen 25.000 muertes por esta causa cada año en los adultos mayores de 50 años.⁴¹

S. pneumoniae es responsable de la mayoría de las muertes por infecciones respiratorias bacterianas en todo el mundo en todos los grupos edad, incluidos los ancianos. Los CDC estiman que aproximadamente un 25-30% de todos los pacientes con NN tienen bacteriemia, y que en conjunto se producen unos 400.000 ingresos hospitalarios anuales por NN en EE. UU.⁴² La incidencia y la gravedad de la enfermedad neumocócica se incrementan con la edad a partir de la sexta década de la vida. Los datos del informe de vigilancia del sistema Active Bacterial Core de los CDC indican que un ciudadano de EE. UU. de más de 65 años tiene un riesgo 40 veces mayor de fallecer comparado con el de un adulto joven de edad comprendida entre 18 y 34 años.⁴³

La expresión clínica de la enfermedad neumocócica varía mucho con la edad. La neumonía bacteriémica constituye la mayoría de los casos de ENI en

la población adulta, incluidos los ancianos, hasta en un 80% de los estudios. Por otro lado, la meningitis es mucho más frecuente en el otro extremo de edad. En un estudio se encontró que un 5-7% de adultos con ENI presentaban meningitis, mientras que esta aparecía en más del 30% de los niños menores de 2 años.⁴⁰

Se estima que el índice de letalidad (IL) de la NN en EE. UU. es del 5-7% en la población general, del 20% en las personas con 65 años o más y de más del 50% en las personas más ancianas que viven en residencias geriátricas.⁴⁴ Según las estimaciones, existen otros 12.000 casos de bacteriemia neumocócica al año, con un IL general del 20%, pero que se eleva hasta un 60% en los ancianos. Los neumococos causan también unos 3.000-6.000 casos de meningitis al año, con un IL del 22% en los adultos.⁴⁴ En un estudio se encontró que, antes de la introducción de la vacuna conjugada antineumocócica en Dinamarca, la mortalidad a los 30 días de los pacientes con ENI era de 15,4 de cada 100.000 personas de edad igual o superior a 65 años, en comparación con un 3,8 de cada 100.000 para las personas de edad comprendida entre 50 y 64 años, y que era inferior al 0,6 de cada 100.000 para los adultos con edad entre 18 y 49 años durante el período 2000-2007.⁴⁵

Se cree que la mayor predisposición a la infección por *S. pneumoniae* se debe al envejecimiento del sistema inmunitario innato y adaptativo (v. apartado anterior) y a la acumulación de enfermedades concomitantes. Los pacientes ancianos con neumonía suelen tener otros trastornos, y su interacción con el envejecimiento puede aumentar aún más la gravedad en este grupo. Sin embargo, existen datos contradictorios acerca de la importancia de estos factores y sobre la contribución de las enfermedades concomitantes a la respuesta clínica de los distintos grupos de edad. Según algunos estudios, la exacerbación de las complicaciones de la NAC es un efecto de la edad independiente de la existencia de enfermedades concomitantes.⁴⁶ En un estudio realizado en un subgrupo de adultos sanos y con buena situación funcional hospitalizados por neumonía con bacteriemia, la mortalidad fue superior en los pacientes ancianos que en los más jóvenes con un perfil similar en cuanto a enfermedades concomitantes, serotipo, gravedad de presentación y tratamientos recibidos.⁴⁷ Según otro estudio que analizó una base de datos internacional de pacientes ancianos ingresados por NAC, la edad no es por sí sola un factor de malos resultados, excepto en las personas de mayor edad, es decir, los pacientes con pocas o ninguna enfermedad concomitante y edad igual o superior a 80 años.⁴⁸ De acuerdo con algunos datos, el Pneumonia Severity Index (PSI) y la escala CURB-65 que se emplean habitualmente pueden subestimar la gravedad de la neumonía en los ancianos. Cilloniz et al., por ejemplo, demostraron que la influencia de las enfermedades concomitantes sobre la mortalidad es mayor en las edades avanzadas y proponen una interacción entre estos factores, a diferencia de la acumulación de riesgos.⁴⁹⁻⁵¹

La neumonía se asocia en los ancianos a una reducción de la movilidad y a

un síndrome confusional agudo. Continúa siendo una causa importante de ingreso hospitalario y contribuye, por tanto, al deterioro de la función física, y puede considerarse una discapacidad evitable con la vacunación.⁵² Todo esto puede conducir a una pérdida de la independencia y a una necesidad de cuidados permanentes. La rehabilitación temprana puede no ser suficiente para prevenir este deterioro en muchas personas con riesgo.⁵³ Esto es válido en la NAC, pero también en la neumonía adquirida en residencias geriátricas y en el hospital (es decir, la neumonía asociada a los cuidados sanitarios [NACS]).

Existen estudios que demuestran una relación entre la NAC y los episodios y complicaciones CV graves.⁵⁴ Según Cangemi et al., un 18% de las personas hospitalizadas con NAC habían sufrido un episodio CV, como un infarto de miocardio o un nuevo episodio de fibrilación auricular.⁵⁵ Violi et al. hicieron un seguimiento prospectivo de 1.182 ingresos por NAC durante 30 días y encontraron que el 32% sufrieron un episodio CV dentro de esos 30 días, con una mortalidad tres veces superior a la de los pacientes con NAC que no tuvieron ningún episodio CV.⁵⁶ La proporción de complicaciones cardíacas aumentó con la edad y la gravedad de la neumonía determinada mediante el PSI.⁵⁷

Edad y presentación del herpes zóster

Se estima que más del 95% de los adultos en EE. UU. tienen una infección latente por el virus de la varicela-zóster (VVZ) y que de ellos cada año 1 millón sufren HZ, con una incidencia durante la vida de un 20-30% en la población general.⁵⁸ Cerca de la mitad de todos los adultos que viven hasta los 85 años sufrirán un HZ. Son muchos los estudios que demuestran un aumento de la incidencia de HZ en EE. UU. durante los últimos años, de forma similar a lo que sucede en otros países. Por ejemplo, en un estudio de cohortes longitudinal realizado en Minnessota, la incidencia se elevó un 40% entre 1991 y 2010 en la población con aseguramiento Medicare de 65 o más años (fig. 3-3). La incidencia global aumenta con la edad, y pasa de menos de 4 de cada 1.000 años-persona en los menores de 60 años a más de 10 de cada 1.000 años-persona después de los 80 años.⁶⁰⁻⁶²

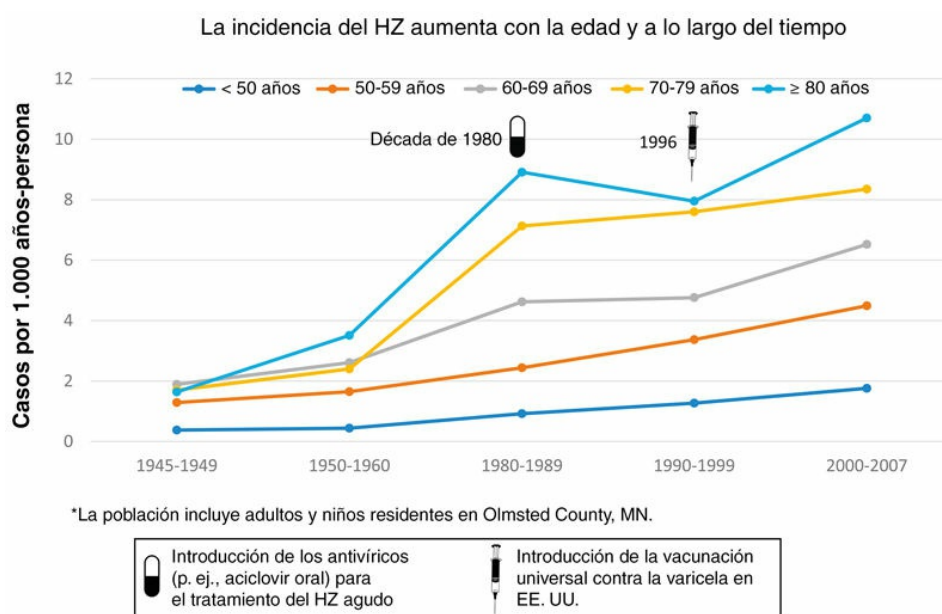


FIGURA 3-3 La incidencia del HZ aumenta con la edad y a lo largo del tiempo.⁵⁹

El coste estimado que supone el HZ en los adultos de 65 años o más fue de 3.000 millones de dólares en 2013.³ Según Varghese et al., a medida que la población de EE. UU. envejece, es probable que el número anual de casos de HZ en las personas con edad igual o superior a 65 años se incremente entre 2,5 y 4,5 veces entre 2015 y 2030.⁶³

El HZ agudo tiene una repercusión funcional importante en las personas mayores. Katz et al. observaron que el dolor del HZ agudo afecta de forma importante a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).⁶⁴ Schmader et al. describieron que el dolor del HZ interfiere en todas las AVD, pero que repercute especialmente en el disfrute de la vida, el sueño, la actividad

general, el entretenimiento, salir de casa e ir de compras.⁶⁵ Otros autores han empleado el cuestionario de 36 preguntas Short Form Survey (SF-36) para evaluar la función y la calidad de vida, y han encontrado que la neuralgia postherpética (NPH) afecta negativamente al sueño y a la energía, y al estado funcional y cognitivo, y disminuye la calidad de vida. La NPH se asocia también a insomnio, cansancio crónico, anorexia, pérdida de peso, depresión, aislamiento social, dificultad para la toma de decisiones y pérdida de autonomía. Aunque algunos de estos efectos pueden atribuirse en parte a los fármacos neurótrópos empleados para esta complicación, el dolor crónico es en sí mismo un factor estresante conocido que puede afectar a la atención, la memoria y el estado de ánimo.^{66,67}

Existen cada vez más pruebas de que el HZ se asocia a episodios CV y cerebrovasculares. Una reciente revisión sistemática con metaanálisis que incluyó 12 estudios que examinaron a 7,9 millones de pacientes hasta de 28 años encontró un incremento de episodios CV y cerebrovasculares asociados al HZ y al HZ oftálmico, con un riesgo específico de accidente cerebrovascular aumentado de cerca del 33% (IC del 95%, 1,22-1,46) durante los primeros 3 meses tras el HZ y del 22% (IC del 95%, 1,15-1,29) hasta 1 año.⁶⁸ Otros autores han encontrado hallazgos similares.⁶⁹⁻⁷¹ Aunque no está claro su mecanismo exacto, el HZ podría inducir una inflamación sistémica, respuestas autoinmunitarias o cambios hemodinámicos que podrían desembocar en episodios trombóticos.^{70,72,73} Las personas que sufren un HZ tienen valores elevados de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (CRP), que son similares a los marcadores que identifican el riesgo cardíaco.

Edad y repercusión de las vacunas sobre los resultados

Edad y eficacia protectora de la vacuna contra la gripe

La disminución asociada a la edad de la respuesta a las vacunas hace que la vacunación contra la gripe sea menos eficaz.^{74,75} (fig. 3-4). El intento de conseguir una mayor eficacia mediante una dosis doble de vacuna o la adición de una segunda dosis de recuerdo no tuvo éxito.⁷⁶ En lugar de esto, se introdujeron en el mercado estadounidense vacunas dotadas con las mejoras de capacidad inmunógena y eficacia necesarias para mejorar su acción. Se trata de dos vacunas con mayor dosis (una vacuna de virus inactivados con una dosis de antígeno cuatro veces superior a la habitual de 15 µg y una vacuna recombinante con una dosis de antígeno tres veces mayor) y una vacuna potenciada con el adyuvante MF59. La prueba es más concluyente en las personas mayores con la vacuna con la dosis más alta, y existen dos grandes estudios controlados aleatorizados (ECA) sobre distintas temporadas de gripe que muestran una reducción del 12,7% en los ingresos hospitalarios por causas respiratorias en los pacientes que viven en residencias geriátricas en comparación con las vacunas contra la gripe de dosis habitual y una reducción relativa del 24% de los casos de gripe confirmados mediante pruebas analíticas en comparación con los ancianos que viven en sus casas que recibieron la vacuna de dosis habitual con una eficacia relativa superior contra la infección por la cepa del virus correspondiente a la vacuna.^{77,78} Otros dos estudios de metadatos han encontrado resultados similares.^{79,80} Existen varios estudios no aleatorizados controlados sobre la vacuna adyuvada que proponen un efecto similar que con la vacuna contra la gripe con una dosis habitual.⁸¹⁻⁸³ Un único ECA ha mostrado una reducción del 30% de la ESG con la vacuna recombinante respecto a la vacuna con una dosis habitual.⁸⁴

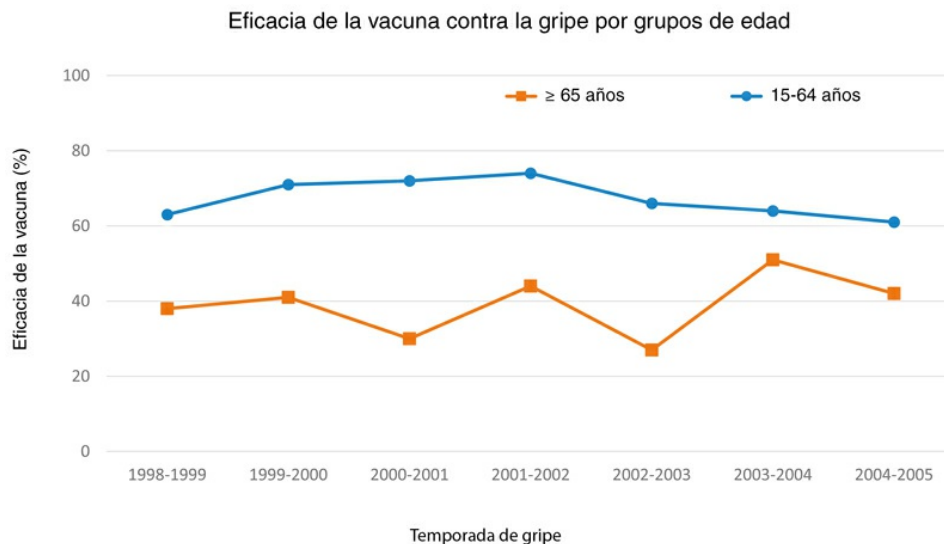


FIGURA 3-4 Edad y eficacia protectora de la vacuna contra la gripe.⁷⁵

Edad y efecto protector de la vacuna antineumocócica

El régimen de vacunación actualmente recomendado para las personas de más de 65 años incluye dos vacunas. Una es la vacuna 23-valente antineumocócica de polisacáridos (VNP23) y la otra es la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13). La VNP23 es menos inmunógena, pero cubre 10 cepas más que la VNC13, mientras que la VNC13 es más inmunógena y produce una mejor memoria inmunitaria frente a sus antígenos que la VNP23. Un ECA amplio doble ciego realizado en personas de 65 años o más mostró que la VNC13 tenía una eficacia del 45% en la prevención de la NAC por las cepas correspondientes.⁸⁵ Falkenhorst et al. realizaron una revisión sistemática de los artículos publicados y un metaanálisis de la eficacia/efectividad de la vacuna VNP23 frente a la ENI y la NN en adultos con edad igual o superior a 60 años residentes en países industrializados. Los análisis agregados de los ECA, los estudios de casos y controles y los estudios de cohortes encontraron una eficacia significativa de la vacuna frente a la ENI y la NN por cualquier serotipo en los ancianos.⁸⁶ La asociación de la VNC13 y la VNP23 puede ofrecer ventajas suplementarias, por lo que el programa de vacunación actualmente recomendado incluye la administración de ambas vacunas.⁸⁷

Ya en 2001 se observaron descensos en la ENI en la población adulta, incluidas las personas mayores, poco después de la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VNC7) para los niños en el año 2000 y más de una década antes de la introducción de la VNC13 en la población adulta. Esto se ha atribuido a una inmunidad de grupo adquirida gracias a la escasa colonización y diseminación procedente de los que recibieron la vacuna conjugada, ya que se redujo la incidencia de enfermedad

causada por el serotipo de la cepa de la vacuna en las personas tanto vacunadas como no vacunadas en EE. UU. Globalmente, la ENI disminuyó en las personas mayores, y pasó de 59 casos de cada 100.000 a 23 de cada 100.000 entre 1998 y 2015. La incidencia de ENI atribuida a los serotipos cubiertos por VNC13 disminuyó de 44 de cada 100.000 a 5 de cada 100.000 durante el mismo período. Además, la incidencia de ENI atribuida a los serotipos cubiertos por la VNP23 (autorizada en 1983) disminuyó durante el mismo período (de 51 de cada 100.000 a 13 de cada 100.000), pero esto se atribuye a la disminución de la ENI causada por los serotipos habituales con la VNC13.⁴²

Edad y efecto protector de la vacuna contra el herpes zóster

Existen dos vacunas aprobadas por la FDA para la prevención del HZ. Una es la vacuna de virus vivos atenuados (ZVL), aprobada por la FDA en 2005, y la otra es una vacuna adyuvada recombinante de subunidades (RZV), aprobada en octubre de 2017. La vacuna ZVL ha mostrado en un amplio ECA una eficacia del 51% para proteger contra el HZ y redujo la NPH en un 66,5% cuando se consideraron conjuntamente todos los grupos de edad por encima de 60 años.⁶⁰ La reducción principal de la NPH se debió a las personas que no tenían HZ inicialmente. Analizando su eficacia por décadas de la vida, la ZVL tuvo una eficacia del 70% en el grupo de edad de 50 a 59 años, del 64% en el de 60 a 69 años y del 41% en el de 70 a 79 años, pero solo del 18% en las personas de más de 80 años.⁸⁸ La disminución de la eficacia con la edad y la posibilidad de mejoría en todos los grupos de edad suscitaron un interés por encontrar una vacuna más eficaz, que culminó con el desarrollo de la vacuna adyuvada contra el HZ.

La RZV tiene varias diferencias respecto a la ZVL. La RZV precisa dos dosis para conseguir una eficacia completa, mientras que la ZVL es de dosis única. La RZV es una vacuna adyuvada de subunidades que lleva incorporado el AS01, un nuevo adyuvante, y que se almacena a la temperatura de un frigorífico tradicional (2-8 °C), mientras que la ZVL precisa un congelador (de -50 a -15 °C) para conservarse. Se han realizado dos grandes ECA en personas de 50 años o más, y después más concretamente en las de edad igual o superior a 70 años.^{89,80} Sus resultados demostraron una eficacia global > 96% y una eficacia del 89% en las personas de más de 80 años. Los casos de HZ que se produjeron en el grupo vacunado no fueron suficientes para establecer si la vacuna tiene algún beneficio añadido para prevenir la NPH además de la prevención primaria del HZ.

La gran diferencia en cuanto a la prevención del HZ conseguida con la vacunación RZV respecto a la previamente descrita con la ZVL hizo que el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomendase preferentemente la RZV en lugar de la ZVL. Recomendaron la RZV en personas de más de 50 años incluso si habían recibido previamente

vacunación ZVL.⁹¹ Sin embargo, según los expertos, la vacuna RZV no debe administrarse a una persona en los 2 meses posteriores a haber recibido la ZVL. La reciente predilección por la vacuna RZV, incluida la revacunación con RZV en personas previamente vacunadas, puede reactivar el avance hacia la consecución de unos objetivos nacionales de cobertura de vacunación contra el HZ como los propuestos por los CDC para la gente sana en 2020.⁹² Actualmente no disponemos de datos sobre la seguridad de la RZV en los ancianos con un deterioro funcional. El dolor muscular del brazo tras la administración de la RZV no es infrecuente y, aunque transitorio, constituye un efecto adverso clínico relevante que puede dificultar la utilización de un andador u otro dispositivo de ayuda y afectar de forma importante a la independencia personal.

Repercusión de las vacunas sobre las enfermedades trombóticas y cardiovasculares

Como ya se ha comentado, existen pruebas recientes de que la inflamación inducida por las EEV tiene un efecto protrombótico. La posibilidad de que las vacunas puedan prevenir estas complicaciones trombóticas se hace evidente en los nuevos artículos publicados. La mayoría de los datos que indican una conexión entre una vacuna y la protección frente a enfermedades trombóticas se refieren a la vacuna contra la gripe. Un metaanálisis efectuado por Udell et al. de cinco ensayos clínicos y más de 6.000 pacientes con distintos grados de riesgo CV evaluó la relación entre la vacuna contra la gripe y las complicaciones CV, y encontró que la vacunación contra la gripe se asociaba a un 36% menos de incidencia de episodios CV graves dentro del primer año tras la vacunación.⁹³ En pacientes con un síndrome coronario agudo reciente, la vacunación contra la gripe se asoció a un 55% menos de riesgo sufrir complicaciones CV graves (MACE, *major adverse CV events*). Phrommintikul et al. estudiaron la repercusión de la vacunación contra la gripe sobre las MACE mediante un ECA prospectivo sin enmascaramiento, pero empleando un criterio de valoración oculto.⁹⁴ La definición de las consecuencias de las MACE era muy amplia, pues incluía el fallecimiento, el ingreso hospitalario por síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardíaca y/o el accidente cerebrovascular. Estas complicaciones aparecieron con menos frecuencia en el grupo vacunado que en el grupo control (9,5 frente a 19,3%; razón de riesgos [RR] ajustada: 0,67 [0,51-0,86]; $P = 0,005$). No existieron, sin embargo, diferencias específicas en cuanto a la mortalidad. Los efectos beneficiosos asociados a la vacunación contra la gripe se mantuvieron incluso tras efectuar ajustes para las variables que afectaban a las MACE y para cada subgrupo de pacientes.

Un análisis Cochrane de ocho ensayos clínicos sobre la vacunación contra la gripe comparó una población que o había recibido placebo o no había sido vacunada con un grupo de 12.029 personas que habían sido vacunadas al

menos una vez con el fin de evaluar la reducción en la mortalidad de causa CV y de los episodios CV combinados atribuible a la vacuna.^{28,95} Se llegó a la conclusión de que la vacunación contra la gripe se asociaba a una disminución de la enfermedad CV y de las MACE, pero apreciaron un riesgo de sesgo en algunos estudios que hacía que los resultados no fueran consistentes y se planteó la necesidad de una prueba suplementaria de mayor calidad para poder confirmar esta relación. Se estimó que, en pacientes con enfermedad coronaria conocida, la reducción de los infartos agudos de miocardio asociada a la vacunación contra la gripe se situaba dentro del rango de las reducciones asociadas a otras medidas bien establecidas de prevención coronaria, como el abandono del tabaco, el tratamiento con estatinas y los fármacos antihipertensivos (17-43%).^{26,93,96}

Está en curso un estudio clínico de la vacuna contra la gripe con una dosis alta frente a la vacuna con una dosis habitual en adultos con infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca conocidos y recientes para estudiar si la vacuna con una dosis alta aporta un mayor beneficio incluso en los pacientes de menos de 65 años (NCT02787044). Desde comienzos de 2018, este estudio ha continuado reclutando participantes, y está previsto completarlo a principios de 2021. Puede que este estudio consiga resolver las dudas sobre los posibles beneficios de la vacuna contra la gripe para reducir las complicaciones CV en esta población con un alto riesgo.

El primer estudio sobre el posible efecto protector de la vacunación contra la gripe sobre la tromboembolia venosa fue llevado a cabo por Zhu et al., quienes describieron una reducción del 26% del riesgo de tromboembolia venosa con esta vacuna.⁹⁷

Existen pruebas de la relación entre las vacunas antineumocócica o contra el HZ y las consecuencias vasculares de sus respectivas infecciones. Un amplio estudio de cohortes basado en la población estudió la eficacia clínica de la VNP23 frente al infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular isquémico en personas mayores, y encontró un beneficio significativo frente al accidente cerebrovascular isquémico, pero no frente al infarto de miocardio.⁹⁸ Según el metaanálisis de estudios observacionales de Ren et al., la administración de la VNP23 se asociaba a una reducción significativa de los episodios CV agudos en los pacientes ancianos, pero no de los accidentes cerebrovasculares, y ninguna de las complicaciones se redujo en la población general del estudio ni en el subgrupo de gente más joven.⁹⁹ Vlachopoulos et al. realizaron un análisis de metadatos según el cual la VNP23 se asocia a un descenso significativo de los episodios y la mortalidad CV. El efecto protector de la vacunación tiende a aumentar en la edad avanzada y en las personas con factores de alto riesgo CV.¹⁰⁰ Por el contrario, Minassian et al. efectuaron un análisis de serie de casos en ancianos vacunados y no vacunados residentes en EE. UU., y encontraron que las tasas de accidente cerebrovascular y de infarto de miocardio se elevaron de forma transitoria tras la exposición al HZ, pero que no existían pruebas de que la vacuna de virus vivos atenuados contra el HZ tuviese algo que ver con estas

asociaciones.⁷⁰ Este estudio se vio limitado, sin embargo, por el reducido tamaño de la muestra. Es posible que en los próximos años aparezcan datos que nos permitan valorar mejor cualquier beneficio tromboprotector o posible riesgo de la nueva y más eficaz vacuna contra el HZ, la vacuna adyuvada recombinante RZV.

Inmunosenescencia y factores que influyen en ella

La inmunosenescencia se define como el deterioro gradual de la función inmunitaria como consecuencia del proceso normal de envejecimiento. Está determinado por una predisposición génica y se ve influido por factores externos que afectan a la intensidad de la inmunosenescencia. Algunos de estos factores pueden superponerse con otros que se asocian al proceso general de envejecimiento. Existen factores no modificables, como el sexo, el estrés oxidativo, las infecciones víricas crónicas (p. ej., el citomegalovirus [CMV] y puede que el virus de Epstein-Barr [VEB]) y riesgos potencialmente modificables relacionados con factores sociodemográficos, enfermedades concomitantes, medicamentos, conductas de salud, estado nutricional, estrés y ejercicio.¹⁰¹⁻¹⁰³

La inmunosenescencia puede describirse como la consecuencia de la suma de múltiples defectos asociados a la edad que dan como resultado una alteración de la regulación inmunitaria. En conjunto, estos cambios no solo ocasionan una mala respuesta a las vacunas al final de la vida, sino que también permiten que las infecciones cursen durante más tiempo sin control, pues los síntomas de la enfermedad subyacente mediados por las citocinas modifican su presentación clínica, de modo que infecciones que incluso pueden ser mortales parecen ser al principio más benignas. La [tabla 3-2](#) recoge algunas de las implicaciones clínicas conocidas de los cambios en las citocinas asociados al envejecimiento.

La relevancia clínica de este cambio consiste en que las personas mayores que son infectadas muestran una presentación clínica diferente y el diagnóstico de su infección puede demorarse, o pasar inadvertida totalmente. A modo de ejemplo, los pacientes con gripe que ingresan en un hospital frecuentemente se van sin ser diagnosticados e incluso puede pasarse por alto la relación causal de la gripe con el ingreso hospitalario. Hemos descrito en un reciente ECA una diferencia entre las tasas de hospitalización de los pacientes de residencias geriátricas dependiendo de si sus residencias se asignaban de forma aleatoria a recibir la vacuna contra la gripe con la dosis habitual o la cuádruple. Los resultados se recogieron a partir de las reclamaciones de pago a Medicare y de los registros de alta del Minimal Dataset. Se produjeron alrededor de 300 ingresos hospitalarios menos en los residentes de los centros que proporcionaron la vacuna con la dosis alta que en los de los centros que administraron la vacuna con la dosis habitual. Veintisiete personas tenían una reclamación de pago a Medicare por causa de la gripe, de las cuales solo seis residían en centros que habían recibido la vacuna más inmunógena con una dosis más elevada. Dos tercios de esa diferencia de ingresos hospitalarios de casi 300 casos encontrada en este ECA sobre vacunación contra la gripe podrían explicarse por ingresos que no eran

de tipo respiratorio, sino que eran de índole CV. En otras palabras, los médicos no habían incluido el diagnóstico de gripe en sus facturas al seguro o la gripe no se había detectado debido a los efectos de la inmunosenescencia, como la alteración de su presentación clínica, el fallo de la regulación del sistema inmunitario y el estado protrombótico, que hacen que la presentación en el ingreso sea más de tipo CV que respiratorio.^{77,104}

Durante el envejecimiento aparecen múltiples defectos en el sistema inmunitario que acaban desembocando en la inmunosenescencia y cuyos efectos posiblemente son aditivos. Los defectos descritos en las personas mayores abarcan a todas las células del sistema inmunitario fundamentales para que la respuesta inducida por la vacuna sea la adecuada. Se encuentran defectos importantes para la respuesta a las vacunas en las células presentadoras de antígenos, los linfocitos T y los linfocitos B. Existen pruebas de que en personas mayores se produce una reducción de la capacidad fagocítica y la migración celular de las células dendríticas y de los macrófagos, que participan de forma fundamental en la absorción y presentación inicial de la vacuna.^{105,106} Los linfocitos T cooperadores foliculares (Tfh) son necesarios para conseguir valores óptimos de anticuerpos en la mayoría de las vacunas que dependen de los linfocitos T. Existe una disminución del número y de la actividad colaboradora de los linfocitos Tfh con el envejecimiento.^{107,108} Los linfocitos B producen los anticuerpos, que son las moléculas efectoras fundamentales de la protección inducida por la vacuna. Las personas mayores presentan múltiples defectos en sus linfocitos B, incluida una reducción del número de linfocitos B maduros tanto en la periferia como en los ganglios linfáticos, mientras que la población de linfocitos B memoria se incrementa con la edad.¹⁰⁹ El envejecimiento se asocia también a una deficiencia en el cambio de isotipo y en la hipermutación somática que conduce a una disminución de los anticuerpos IgG con alta afinidad.¹¹⁰ Por último, en las personas mayores disminuye la diversidad de los linfocitos B, existen menos anticuerpos específicos frente al antígeno y aumenta la cantidad de anticuerpos no específicos producidos.^{111,112}

Durante el envejecimiento se desarrolla un estado inflamatorio crónico de baja intensidad. Esto es lo que se ha denominado «envejecimiento de origen inflamatorio». Es probable que la inflamación crónica asociada al envejecimiento sea un proceso muy importante, puesto que la mayoría de las enfermedades asociadas a la vejez tienen en la inflamación uno de sus mecanismos fisiopatológicos.² La inflamación crónica podría ser resultado de alguna de estas causas, entre otras muchas: acumulación de macromoléculas y células dañadas, productos nocivos procedentes de la microbiota intestinal, secreción de citocinas proinflamatorias por células que envejecen e infecciones víricas crónicas como las producidas por el CMV o el VEB. Se demuestra la existencia de esta inflamación crónica por los valores elevados de citocinas inflamatorias, como la IL-6 y el TNF- α , y de marcadores inflamatorios, como la CRP y la velocidad de sedimentación globular (VSG).

Estrategias para vencer los efectos de la inmunosenescencia

Se han intentado desarrollar vacunas específicamente diseñadas para tratar de vencer la menor respuesta a la vacunación que produce la inmunosenescencia en las personas mayores. Hasta la fecha son dos las estrategias principales que han fructificado en productos dirigidos a la población anciana autorizados por la FDA. Un primer enfoque consiste en incrementar la dosis del inmunógeno en la vacuna. Actualmente existen tres productos autorizados que emplean esta estrategia. Por un lado, está la vacuna contra la gripe con dosis alta, que es idéntica en su composición a la de dosis habitual excepto en que su dosis de antígeno es cuatro veces superior. Esta vacuna tiene mayor capacidad inmunógena, induce valores más elevados de anticuerpos y, lo que es más importante, reduce en un 24% las infecciones por gripe confirmadas por la clínica y las pruebas analíticas conforme a su definición protocolizada respecto a la vacuna con la dosis habitual.¹¹³⁻¹¹⁵ Un segundo producto es la vacuna contra la gripe recombinante, que emplea el triple de cantidad de antígeno que la vacuna habitual. Posee una capacidad inmunógena similar a la de la vacuna con la dosis habitual de acuerdo con las medidas tradicionales, pero consigue una mejor protección en los ancianos.^{84,116} El tercer producto es la vacuna de virus vivos atenuados contra el HZ. Su dosis es 14 veces superior a la de la vacuna contra la varicela, aunque se trata de la misma cepa del virus vivo atenuado.

El segundo planteamiento para mejorar las vacunas consiste en emplear un adyuvante. Al potenciar la respuesta inflamatoria en el lugar donde se inyecta el antígeno, los adyuvantes contribuyen a iniciar la respuesta inmunitaria innata, cuyos efectos son por lo general localizados y de corta duración.¹¹⁷ En Europa se dispone de una vacuna adyuvada contra la gripe desde finales de la década de los noventa, pero se dispuso de la primera vacuna adyuvada autorizada en EE. UU. a finales de 2015. La vacuna contra la gripe adyuvada mejora la capacidad inmunógena y la inmunidad heteróloga contra las cepas de gripe que han sufrido una deriva antigénica respecto a la vacuna con la dosis tradicional.¹¹⁸⁻¹¹⁹ Esta capacidad inmunógena suplementaria brinda la posibilidad de mejorar la protección en las épocas en que la cepa que predomina no se corresponde estrechamente con la cepa de la vacuna. En octubre de 2017 se autorizó una nueva vacuna para prevenir el HZ que incorpora el adyuvante AS01. A diferencia de la vacuna contra el HZ de virus vivos, esta vacuna parece conservar su elevada eficacia clínica incluso en personas de edad avanzada.^{60,89,90}

Existen otros adyuvantes no específicamente orientados hacia los productos que se utilizan en las personas mayores, pero que pueden ser prometedores debido a su potente acción de estimulación inmunitaria. El CpG 1018, un nuevo adyuvante basado en el receptor de tipo *toll* (TLR)

presente en la nueva vacuna HEPLISAV-B contra la hepatitis B, el adyuvante monofosforil lípido A empleado en una de las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) y el adyuvante AS03 empleado en la vacuna autorizada contra la gripe pandémica son tres nuevas opciones. Otros planteamientos basados en la administración del antígeno como mecanismo de potenciación, como la utilización de partículas similares a virus (PSV) o las vacunas que emplean virus como vectores, parecen en principio prometedores, pero, al igual que los nuevos adyuvantes, precisan ser sometidos a pruebas específicas para determinar si realmente aumentan la eficacia de las vacunas en las poblaciones con una edad avanzada.¹²⁰

Existen algunas estrategias indirectas a las que podemos recurrir para tratar de vencer los riesgos de la infección asociados a la inmunosenescencia. Estos planteamientos no se refieren al sistema inmunitario del anciano. Algunos dependen del control de la propia persona, mientras que otros se refieren a medidas de índole social. Por ejemplo, una persona podría evitar ser infectada durante el punto álgido de la temporada de gripe evitando las reuniones sociales. Las intervenciones de grupo y sociales pueden aportar mayores beneficios. Dado que la gripe se disemina de persona a persona, las personas mayores suelen contraer la enfermedad por el contacto con niños u otros adultos más jóvenes, incluido el personal sanitario. Estos contactos se producen típicamente en los grupos de menor edad, en los que la vacuna contra la gripe es más eficaz. Existen varios artículos que relacionan la vacunación contra la gripe de los trabajadores sanitarios con una disminución del riesgo de brotes epidémicos de gripe.¹²¹⁻¹²³ Disponemos de datos en entornos comunitarios que demuestran que la disminución de la vacunación contra la gripe en los niños y en los adultos jóvenes se asocia a un aumento de los casos de gripe en las personas mayores, lo que viene a apoyar el concepto de inmunidad colectiva.^{124,125}

Obstáculos para la vacunación

Existen muchas barreras para la vacunación. El acceso a las vacunas y su aceptación dependen de múltiples factores, como el lenguaje, la disponibilidad para su transporte, el respaldo social y el marco legal. El acceso resulta uno de los más difíciles de modificar. A medida que la población envejece y la carga de enfermedad aumenta, las personas pueden ver mermada su capacidad funcional. Las personas mayores que ya no conducen ni tienen acceso a medios de transporte asequibles dependen de amigos y familiares o de los sistemas de transporte público.^{126,127}

Es más probable que las personas ancianas reciban una vacuna si esta les resulta fácilmente accesible, por ejemplo, en ciertos lugares de su comunidad, como la farmacia local, un centro comercial, un centro de mayores o un centro social de su credo religioso. En un artículo sobre el Behavioral Risk Factor Surveillance System de 2014, una encuesta estatal observacional de adultos en EE. UU., se encontró que era más probable que las personas con edad igual o superior a 65 años escogiesen una farmacia en lugar de la consulta de un médico para vacunarse contra la gripe que los adultos más jóvenes. En 2018, la totalidad de los 50 Estados permitieron en cierta medida la vacunación por un farmacéutico.¹²⁸ Algunos adultos pueden evitar cualquier tipo de contacto con el sistema sanitario, incluidas las farmacias y las clínicas de vacunación, por miedo a rellenar impresos en los que se requieren sus datos de filiación y sus direcciones.

En EE. UU., el coste de la vacunación contra la gripe y antineumocócica para las personas mayores está cubierto por Medicare para los ciudadanos estadounidenses, por lo que el coste deja de ser un obstáculo para la mayoría de ellos. La vacuna contra el HZ actualmente está cubierta, pero se requieren diversos tipos de copago dependiendo de la modalidad de seguro.

Utilización de las vacunas en los cuidados prolongados

La población residente en centros de CP es frágil y tiene un riesgo especialmente alto de sufrir mayor morbilidad y mortalidad a causa de todas las EEV. Sin embargo, esta población no ha sido suficientemente estudiada por muchos motivos, incluido el esfuerzo administrativo necesario para reclutar a las personas, ya que muchas de ellas son incapaces de dar su consentimiento por sí mismas y se requiere la aprobación de un representante legal autorizado. Se trata, no obstante, de una población que precisa tratamientos caros, sobre todo cuando han de ser hospitalizados por su enfermedad. Existe un reducido número de estudios sobre los CP que han evaluado la capacidad inmunógena y la eficacia clínica de las vacunas. De acuerdo con los datos de capacidad inmunógena de la vacuna contra la gripe con dosis alta, que produce mejores respuestas de anticuerpos, presentados por Nace et al., esta vacuna funciona mejor en los pacientes residentes en centros de CP que la vacuna con la dosis habitual.¹¹⁵ Dos estudios aleatorizados por grupos en CP continuaron el trabajo de Nace et al. El primero de ellos fue un estudio piloto a pequeña escala en 39 residencias en una temporada con predominancia del H3N2 que describió una reducción relativa del 32% en los ingresos hospitalarios respecto a la vacuna con la dosis tradicional.¹²⁹ El segundo, un estudio a gran escala en 823 residencias en una temporada con predominio del H1N1, demostró una reducción relativa cercana al 13% de los ingresos hospitalarios por enfermedades respiratorias en los residentes que habían recibido la vacuna contra la gripe con la dosis alta respecto a la vacuna con la dosis habitual.⁷⁷ Maruyama et al. estudiaron también una población de CP, y hallaron que la VNP23 prevenía la NN y reducía la mortalidad.¹³⁰

Al contrario de lo que muestran los datos de eficacia vacunal obtenidos en los pacientes ingresados en residencias, las tasas de vacunación en esta población continúan siendo insuficientes. Black et al. publicaron un incremento de la cobertura de la vacunación contra la gripe de un 3,3% (71,4-75,7%) entre las temporadas de gripe 2005-2006 y 2014-2015, y del 11% (67,4-78,4%) para la vacunación antineumocócica entre los años 2006 y 2014, a pesar de que los objetivos de población sana eran del 90% en ambos grupos para 2010 y 2020.¹³¹

Existen datos que demuestran una falta de equidad por motivos de raza en cuanto a la utilización de las vacunas contra la gripe y antineumocócica. En un estudio sobre tasas de vacunación en las residencias geriátricas de Michigan, las personas de etnia afroamericana vivían sobre todo en las residencias con tasas de vacunación más bajas. Estas tasas bajas fueron atribuidas en este estudio a diferencias en la oferta de vacunas por los centros.^{14,132} Actualmente es posible manejar en parte este problema hasta

cierto punto, ya que los cambios en la normativa de las residencias geriátricas efectuados en los últimos años les obligan a ofertar las vacunas contra la gripe y antineumocócica a todos sus residentes.

La existencia de diversas estrategias de vacunación en las residencias geriátricas, como los reglamentos de vacunación contra la gripe, la admisión del consentimiento verbal para ser vacunado y la revisión periódica de las tasas de vacunación de los centros, se asocia a una mayor cobertura vacunal en los pacientes que viven en residencias geriátricas.¹⁴ Otros factores relativos a las residencias geriátricas que se asocian a una mayor cobertura de vacunación son los protocolos por escrito para registrar las vacunaciones y su rechazo, los avisos de los proveedores y la reseña del estado de vacunación en un lugar fijo de la historia clínica.^{133,134}

La importancia de conseguir el máximo cumplimiento de la vacunación por los trabajadores sanitarios se comenta en otras partes de esta revisión. El *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) publicó recientemente las tasas de vacunación contra la gripe del período 2016-2017 y encontró que la cobertura vacunal sigue siendo mayor en los trabajadores de los hospitales que en los de CP, con unas cifras del 92,3 y el 68%, respectivamente. El elevado recambio del personal de las residencias geriátricas también contribuye a la cobertura vacunal del personal a nivel de estos centros y debe tomarse en consideración dentro de un plan global.^{135,136} Proponemos poner en marcha estrategias laborales, como las notificaciones de vacunación obligatoria y la promoción activa de las vacunaciones gratuitas en el mismo centro, para que la cobertura vacunal de los trabajadores sanitarios sea máxima.¹³⁷

Se producen brotes epidémicos en las residencias geriátricas a pesar de la elevada cobertura de vacunación o de la buena correspondencia con la cepa circulante de la vacuna, lo que puede significar que la vacuna no es lo suficientemente eficaz para impedir la diseminación del virus de la gripe.^{138,139} Esto subraya la importancia de mantener unas tasas elevadas de vacunación en los residentes, los cuidadores y el personal. También es importante que el personal de las residencias geriátricas se mantenga alerta para identificar la enfermedad en caso de un brote epidémico de gripe y adoptar las medidas oportunas de control de la infección, como pueden ser el tratamiento antivírico o la quimioprofilaxis de las instalaciones, de los residentes o incluso de todo el personal. Aunque no se considera una enfermedad infecciosa de declaración obligatoria, el neumococo todavía produce brotes epidémicos en centros de CP con una baja cobertura vacunal y que posiblemente tienen tasas elevadas de portadores nasales de *S. pneumoniae* entre sus residentes.^{140,141}

Necesidades futuras

Es preciso que investigadores y fabricantes avancen en la investigación de vacunas abordando específicamente las características que hacen a las personas mayores más vulnerables a las EEV, como la inmunosenescencia y la elevada carga de enfermedad, y que formulen vacunas orientadas a ellas. Las poblaciones ancianas no suelen estudiarse suficientemente y se excluyen sistemáticamente de los ensayos clínicos debido a la complejidad de su inclusión. Esto demuestra cierta falta de previsión, pues estas personas son las que tienen las mayores necesidades médicas y serán la mayor parte de la población mundial en los próximos 35 años.¹⁴²

De acuerdo con las conclusiones preliminares de los ensayos clínicos realizados en las poblaciones más frágiles, el sistema inmunitario del anciano, incluso en el caso de la inmunosenescencia, todavía posee una reserva funcional disponible suficiente como para incrementar la protección cuando se emplean estrategias de vacunación con mayores dosis o mediante adyuvantes.

Actualmente seguimos careciendo de conocimientos específicos sobre la disminución de la protección de las vacunas frente al HZ y a *S. pneumoniae*, y sobre cómo potenciar la respuesta a las vacunas. Una combinación de características que consiguiese una respuesta más duradera y universal contra muchas cepas de la gripe tendría un extraordinario valor dentro del arsenal terapéutico vacunal. Continúa habiendo controversia acerca de administrar ciertas vacunas a personas más jóvenes, en las que la provocación de la respuesta está más preservada, como estrategia para generar respuestas más duraderas. Estas preguntas son fundamentales y todavía queda mucho trabajo por hacer en el campo de la vacunación de las personas mayores.

Resumen

Existen muchos desafíos referidos a la vacunación y a la población anciana, un grupo que presenta grandes necesidades. La inmunosenescencia se ha convertido en todo un reto para el desarrollo de mejores vacunas, y es una característica fundamental vinculada con la mayor morbilidad y mortalidad de las enfermedades infecciosas con la edad y el fracaso de las vacunas. Un aspecto menos valorado de la inmunosenescencia es su relación con el «envejecimiento de origen inflamatorio» y el creciente estado protrombótico durante el período de riesgo tras la infección. Datos recientes sobre las vacunas contra la gripe y antineumocócica parecen prometedores para evitar mediante la vacunación otras complicaciones además de la propia infección y también para prevenir episodios trombóticos en las personas mayores. La capacidad de las vacunas para prevenir el deterioro funcional resulta especialmente importante en los ancianos, una población con múltiples enfermedades concomitantes y en la que la pérdida funcional asociada a una enfermedad aguda suele conducir a un debilitamiento prolongado.

Se ha avanzado mucho en este campo durante las últimas décadas, aportando varias mejoras importantes en las vacunas y en sus estrategias de diseño, como el aumento de dosis, los adyuvantes y la conjugación, todas las cuales han conseguido una mejor protección contra la enfermedad en las personas ancianas. Aunque todavía hay cabida para mejoras futuras, nuestro desafío crece cada vez más y se refiere ya no solo a conseguir simplemente «mejores vacunas», sino también a desarrollar y poner en marcha estrategias para aumentar su utilización, pues ninguna vacuna será eficaz si no se usa.

Bibliografía

1. Yoshikawa TT, Norman DC. Geriatric infectious diseases: current concepts on diagnosis and management. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:631–641.
2. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(suppl 1):S4–S9.
3. McLaughlin JM, McGinnis JJ, Tan L, Mercatante A, Fortuna J. Estimated human and economic burden of four major adult vaccine-preventable diseases in the United States. 2013. *J Prim Prev*. 2015;36:259–273.
4. Palache A, Abelin A, Hollingsworth R, et al. Survey of distribution of seasonal influenza vaccine doses in 201 countries (2004-2015): the 2003 World Health Assembly resolution on seasonal influenza vaccination coverage and the 2009 influenza pandemic have had very little impact on improving influenza control and pandemic preparedness. *Vaccine*. 2017;35:4681–4686.
5. Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, et al. Surveillance of vaccination coverage among adult populations—United States, 2015. *MMWR Surveill Summ*. 2017;66:1–28.
6. Nagata JM, Hernandez-Ramos I, Kurup AS, Albrecht D, Vivas-Torreálba C, Franco-Paredes C. Social determinants of health and seasonal influenza vaccination in adults ≥ 65 years: a systematic review of qualitative and quantitative data. *BMC Public Health*. 2013;13:388.
7. Schmid P, Rauber D, Betsch C, Lidolt G, Denker ML. Barriers of influenza vaccination Intention and behavior - a systematic review of influenza vaccine hesitancy. 2005-2016. *PLoS One*. 2017;12:e0170550.
8. Kamis A, Zhang Y, Kamis T. A multiyear model of influenza vaccination in the United States. *Int J Environ Res Public Health*. 2017: 14.
9. Wheelock A, Parand A, Rigole B, et al. Socio-psychological factors driving adult vaccination: a qualitative study. *PLoS One*. 2014;9:e113503.
10. Wu LA, Kanitz E, Crumly J, D'Ancona F, Strikas RA. Adult

- immunization policies in advanced economies: vaccination recommendations, financing, and vaccination coverage. *Int J Public Health*. 2013;58:865–874.
11. Fabiani M, Riccardo F, Di Napoli A, Gargiulo L, Declich S, Petrelli A. Differences in influenza vaccination coverage between adult Immigrants and Italian citizens at risk for influenza-related complications: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2016: 11.
 12. Lu P, Rodriguez-Lainz A, O'Halloran A, Greby S, Williams WW. Adult vaccination disparities among foreign born populations in the United States, 2012. *Am J Prev Med*. 2014;47:722–733.
 13. Bardenheier BH, Shefer AM, Lu PJ, Remsburg RE, Marsteller JA, Are standing order programs associated with influenza vaccination?—NNHS, 2004. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11:654–661.
 14. Bardenheier B, Wortley P, Ahmed F, Gravenstein S, Hogue CJ. Racial inequities in receipt of influenza vaccination among long-term care residents within and between facilities in Michigan. *Med Care*. 2011;49:371–377.
 15. Cox NJ. Prevention and control of influenza. *Lancet (London, Engl)*. 1999;354(supplSIV30.).
 16. Cox NJ, Fukuda K, Influenza. *Infect Dis Clin North Am*. 1998;12:27–38.
 17. Gravenstein S, Pop-Vicas A, Ambrozaitis A. The 2009 A/H1N1 pandemic influenza and the nursing home. *Med Health R*. 2010;93:382–384.
 18. Falsey AR, Baran A, Walsh EE. Should clinical case definitions of influenza in hospitalized older adults include fever? *Influenza Other Respir Viruses*. 2015;9(suppl 1):23–29.
 19. Falsey AR, Formica MA, Hennessey PA, Criddle MM, Sullender WM, Walsh EE. Detection of respiratory syncytial virus in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:639–643.
 20. Drinka PJ, Gravenstein S, Krause P, et al. Non-influenza respiratory viruses may overlap and obscure influenza activity. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:1087–1093.
 21. Gozalo PL, Pop-Vicas A, Feng Z, Gravenstein S, Mor V. Effect of influenza on functional decline. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1260–1267.

22. Barker WH, Borisute H, Cox C. A study of the impact of influenza on the functional status of frail older people. *Arch Intern Med*. 1998;158:645–650.
23. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *Drugs Aging*. 2005;22:577–587.
24. McElhaney JE, Andrew MK, McNeil SA. Estimating influenza vaccine effectiveness: evolution of methods to better understand effects of confounding in older adults. *Vaccine*. 2017;35:6269–6274.
25. Andrew MK, Shinde V, Ye L, et al. The importance of frailty in the assessment of influenza vaccine effectiveness against influenza-related hospitalization in elderly people. *J Infect Dis*. 2017;216:405–414.
26. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, Rahman B, Newall AT, Macintyre CR. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart*. 2015;101:1738–1747.
27. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation*. 2000;102:3039–3045.
28. LeBras MH, Barry AR. Influenza vaccination for secondary prevention of cardiovascular events: a systematic review. *Can J Hosp Pharm*. 2017;70:27–34.
29. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018;378:345–353.
30. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351:2611–2618.
31. Walters KA, D’Agnillo F, Sheng ZM, et al. 1918 pandemic influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* co-infection results in activation of coagulation and widespread pulmonary thrombosis in mice and humans. *J Pathol*. 2016;238:85–97.
32. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med*. 2005;352:1749–1759.
33. Nagler RM, HersHKovich O. Age-related changes in

- unstimulated salivary function and composition and its relations to medications and oral sensorial complaints. *Aging Clin Exp Res*. 2005;17:358–366.
34. Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Farré M. Salivary secretory disorders, inducing drugs, and clinical management. *Int J Med Sci*. 2015;12(10):811–824.
 35. Richalet JP, Lhuissier FJ. Aging, Tolerance to high Altitude, and Cardiorespiratory response to hypoxia. *High Alt Med Biol*. 2015;16:117–124.
 36. Black S, Nicolay U, Del Giudice G, Rappuoli R. Influence of statins on influenza vaccine response in elderly individuals. *J Infect Dis*. 2016;213:1224–1228.
 37. Chinen J, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology in 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:36–41.
 38. Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF α blockers. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:191–194.
 39. Rueda AM, Serpa JA, Matloobi M, Mushtaq M, Musher DM. The spectrum of invasive pneumococcal disease at an adult tertiary care hospital in the early 21st century. *Med Baltim*. 2010;89:331–336.
 40. Backhaus E, Berg S, Andersson R, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2016;16:367.
 41. Weycker D, Strutton D, Edelsberg J, Sato R, Jackson LA. Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults. *Vaccine*. 2010;28:4955–4960.
 42. Centers for Disease Control, Prevention Epidemiology of vaccine-preventable diseases: pneumococcal disease. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. *The Pink Book*. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015.
 43. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report. *Emerging Infections Program Network, Streptococcus Pneumoniae*, 2013; 2013. <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu13.pdf>.
 44. Pneumococcal Disease. *Surveillance and Reporting*. 2015: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html>.
 45. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive

- pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1066–1073.
46. Yende S, Angus DC, Ali IS, et al. Influence of comorbid conditions on long-term mortality after pneumonia in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:518–525.
 47. Ruiz LA, Espana PP, Gomez A, et al. Age-related differences in management and outcomes in hospitalized healthy and well-functioning bacteremic pneumococcal pneumonia patients: a cohort study. *BMC Geriatr*. 2017;17:130.
 48. Luna CM, Palma I, Niederman MS, et al. The impact of age and comorbidities on the mortality of patients of different age groups admitted with community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:1519–1526.
 49. Cilloniz C, Polverino E, Ewig S, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2013;144:999–1007.
 50. Pelton SI, Shea KM, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Edelsberg J. Rethinking risk for pneumococcal disease in adults: the role of risk stacking. *Open Forum Infect Dis*. 2015; 2:ofv020.
 51. Curcio D, Cane A, Isturiz R. Redefining risk categories for pneumococcal disease in adults: critical analysis of the evidence. *Int J Infect Dis*. 2015;37:30–35.
 52. Ferrucci L, Guralnik JM, Pahor M, Corti MC, Havlik RJ. Hospital diagnoses, medicare charges, and nursing home admissions in the year when older persons become severely disabled. *JAMA*. 1997;277:728–734.
 53. Kato T, Miyashita N, Kawai Y, et al. Changes in physical function after hospitalization in patients with nursing and healthcare-associated pneumonia. *J Infect Chemother*. 2016;22:662–666.
 54. Rae N, Finch S, Chalmers JD. Cardiovascular disease as a complication of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22:212–218.
 55. Cangemi R, Calvieri C, Falcone M, et al. Relation of cardiac complications in the early phase of community-acquired pneumonia to long-term mortality and cardiovascular events. *Am J Cardiol*. 2015;116:647–651.
 56. Violi F, Cangemi R, Falcone M, et al. Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-

- acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1486–1493.
57. Feldman C, Anderson R. Prevalence, pathogenesis, therapy, and prevention of cardiovascular events in patients with community-acquired pneumonia. *Pneumonia (Nathan Qld)*. 2016;8:11.
58. Shingles (Herpes Zoster). *Shingles Surveillance*; 2017.
<https://www.cdc.gov/shingles/surveillance.html>
59. Kawai K, Yawn BP, Wollan P, Harpaz R. Increasing incidence of herpes zoster over a 60-year period from a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2016;63:221–226.
60. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271–2284.
61. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:1341–1349.
62. Schmader K, Herpes zoster. *Clin Geriatr Med*. 2016;32:539–553.
63. Varghese L, Standaert B, Olivieri A, Curran D. The temporal impact of aging on the burden of herpes zoster. *BMC Geriatr*. 2017;17:30.
64. Katz J, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clin Infect Dis*. 2004;39:342–348.
65. Schmader KE, Sloane R, Pieper C, et al. The impact of acute herpes zoster pain and discomfort on functional status and quality of life in older adults. *Clin J Pain*. 2007;23:490–496.
66. Pickering G, Pereira B, Clere F, et al. Cognitive function in older patients with postherpetic neuralgia. *Pain Pract*. 2014;14:E1–E7.
67. Pickering G, Leplege A. Herpes zoster pain, postherpetic neuralgia, and quality of life in the elderly. *Pain Pract*. 2011;11:397–402.
68. Erskine N, Tran H, Levin L, et al. A systematic review and meta-analysis on herpes zoster and the risk of cardiac and cerebrovascular events. *PLoS One*. 2017;12:e0181565.
69. Yawn BP, Wollan PC, Nagel MA, Gilden D. Risk of stroke and myocardial infarction after herpes zoster in older adults in a us community population. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:33–44.
70. Minassian C, Thomas SL, Smeeth L, Douglas I, Brauer R,

- Langan SM. Acute cardiovascular events after herpes zoster: a Self-controlled case series analysis in vaccinated and unvaccinated older residents of the United States. *PLoS Med.* 2015;12:e1001919.
71. Kim MC, Yun SC, Lee HB, et al. Herpes zoster increases the risk of stroke and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:295–296.
 72. Breuer J, Pacou M, Gautier A, Brown MM. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK. *Neurology.* 2014;83:e27–e33.
 73. Josephson C, Nuss R, Jacobson L, et al. The varicella-autoantibody syndrome. *Pediatr Res.* 2001;50:345–352.
 74. Monto AS, Ansaldi F, Aspinall R, et al. Influenza control in the 21st century: optimizing protection of older adults. *Vaccine.* 2009;27:5043–5053.
 75. Legrand J, Vergu E, Flahault A. Real-time monitoring of the influenza vaccine field effectiveness. *Vaccine.* 2006;24:6.
 76. Roos-Van Eijndhoven DG, Cools HJ, Westendorp RG, Ten Cate-Hoek AJ, Knook DL, Remarque EJ. Randomized controlled trial of seroresponses to double dose and booster influenza vaccination in frail elderly subjects. *J Med Virol.* 2001;63:293–298.
 77. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5:738–746.
 78. DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Effect of previous-year vaccination on the efficacy, immunogenicity, and safety of high-dose inactivated influenza vaccine in older adults. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1092–1099.
 79. Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:293–300.
 80. Shay DK, Chillarige Y, Kelman J, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines among us medicare beneficiaries in preventing

- postinfluenza deaths during 2012-2013 and 2013-2014. *J Infect Dis.* 2017;215:510–517.
81. Mannino S, Villa M, Apolone G, et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol.* 2012;176:527–533.
 82. Iob A, Brianti G, Zamparo E, Gallo T. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. *Epidemiol Infect.* 2005;133:687–693.
 83. Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine.* 2013;31:6122–6128.
 84. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, et al. Efficacy of recombinant influenza vaccine in adults 50 years of age or older. *N Engl J Med.* 2017;376:2427–2436.
 85. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372:1114–1125.
 86. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0169368.
 87. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:822–825.
 88. Schmader KE, Levin MJ, Gnann Jr JW, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis.* 2012;54:922–928.
 89. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med.* 2016;375:1019–1032.
 90. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;372:2087–2096.

91. Dooling KLGA, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, Harpaz R. Recommendations of the Advisory Committee on immunization practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:6.
92. 2014. 2017. (Accessed December 15, 2017, at <https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/immunization-and-infectious-diseases/objectives>.).
93. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310:1711–1720.
94. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32:1730–1735.
95. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5(5): Cd005050.
96. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart*. 2016;102:1953–1956.
97. Zhu T, Carcaillon L, Martinez I, et al. Association of influenza vaccination with reduced risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2009;102:1259–1264.
98. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, et al. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccination against acute myocardial infarction and stroke in people over 60 years: the CAPAMIS study, one-year follow-up. *BMC Public Health*. 2012;12:222.
99. Ren S, Newby D, Li SC, et al. Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2:e000247.
100. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Aznaouridis KA, Pietri PG, Stefanadis CI. Association between pneumococcal vaccination and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1185–1199.
101. Ongradi J, Kovesdi V. Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal. *Immun Ageing*. 2010;7:7.

102. Koch S, Larbi A, Ozcelik D, et al. Cytomegalovirus infection: a driving force in human T cell immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1114:23–35.
103. Bauer ME, Muller GC, Correa BL, Vianna P, Turner JE, Bosch JA. Psychoneuroendocrine interventions aimed at attenuating immunosenescence: a review. *Biogerontology.* 2013;14:9–20.
104. Gravenstein SDH, Taljaard M, Ogarek JA, Han LF, Gozalo PL, Mor V. *Impact on Cardiorespiratory Outcomes of High Versus Standard Dose Influenza Vaccine in US Nursing Homes Results of a Cluster-randomized Controlled Trial.* San Francisco: GSA; 2017.
105. Agrawal A, Agrawal S, Cao JN, Su H, Osann K, Gupta S. Altered innate immune functioning of dendritic cells in elderly humans: a role of phosphoinositide 3-kinase-signaling pathway. *J Immunol.* 2007;178:6912–6922.
106. Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MW. Aging alters the inflammatory and endothelial cell adhesion molecule profiles during human cutaneous wound healing. *Lab Invest.* 1998;78:47–58.
107. Herati RS, Reuter MA, Dolfi DV, et al. Circulating CXCR5+PD-1+ response predicts influenza vaccine antibody responses in young adults but not elderly adults. *J Immunol.* 2014;193:3528–3537.
108. Linterman MA. How T follicular helper cells and the germinal centre response change with age. *Immunol Cell Biol.* 2014;92:72–79.
109. Lazuardi L, Jenewein B, Wolf AM, Pfister G, Tzankov A, Grubeck-Loebenstien B. Age-related loss of naive T cells and dysregulation of T-cell/B-cell interactions in human lymph nodes. *Immunology.* 2005;114:37–43.
110. Frasca D, Riley RL, Blomberg BB. Humoral immune response and B-cell functions including immunoglobulin class switch are downregulated in aged mice and humans. *Semin Immunol.* 2005;17:378–384.
111. Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging Cell.* 2009;8:18–25.
112. Howard WA, Gibson KL, Dunn-Walters DK. Antibody quality in old age. *Rejuvenation Res.* 2006;9:117–125.
113. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older

- adults. *N Engl J Med*. 2014;371:635–645.
114. Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis*. 2009;200:172–180.
 115. Nace DA, Lin CJ, Ross TM, Saracco S, Churilla RM, Zimmerman RK. Randomized, controlled trial of high-dose influenza vaccine among frail residents of long-term care facilities. *J Infect Dis*. 2015;211:1915–1924.
 116. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca PA, Goldenthal KL, Muse D, Cox MMJ. Randomized Comparison of immunogenicity and safety of Quadrivalent recombinant versus inactivated influenza vaccine in healthy adults 18-49 years of age. *J Infect Dis*. 2017;216:1219–1226.
 117. Di Pasquale A, Preiss S, Tavares Da SF, Garcon N. Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines*. 2015;3:320–343.
 118. Frey SE, Reyes MR, Reynales H, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59(R)-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine*. 2014;32:5027–5034.
 119. Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P, et al. Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza viruses. *Vaccine*. 2008;26:1525–1529.
 120. Fuenmayor J, Godia F, Cervera L. Production of virus-like particles for vaccines. *N Biotechnol*. 2017;39:174–180.
 121. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis*. 1997;175:1–6.
 122. Hayward AC, Harling R, Wetten S, et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;333:1241.
 123. Lemaitre M, Meret T, Rothan-Tondeur M, et al. Effect of influenza vaccination of nursing home staff on mortality of residents: a cluster-randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:1580–1586.

124. Taksler GB, Rothberg MB, Cutler DM. Association of influenza vaccination coverage in younger adults with influenza-related illness in the elderly. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1495–1503.
125. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*. 2001;344:889–896.
126. Heier Stamm JL, Serban N, Swann J, Wortley P. Quantifying and explaining accessibility with application to the 2009 H1N1 vaccination campaign. *Health Care Manag Sci*. 2017;20:76–93.
127. Eilers R, Krabbe PF, de Melker HE. Factors affecting the uptake of vaccination by the elderly in Western society. *Prev Med*. 2014;69:224–234.
128. Inguva S, Sautter JM, Chun GJ, Patterson BJ, McGhan WF. Population characteristics associated with pharmacy-based influenza vaccination in United States survey data. *J Am Pharm Assoc*. 2003;2017(57):654–660.
129. Gravenstein S, Davidson HE, Han LF, et al. Feasibility of a cluster-randomized influenza vaccination trial in U. S. nursing homes: lessons learned. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;14:736–743.
130. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c1004.
131. Black CL, Williams WW, Arbeloa I, et al. Trends in influenza and pneumococcal vaccination among us nursing home residents. 2006-2014. *J Am Med Dir Assoc*. 2017; 18: 735.e1-e14.
132. Li Y, Mukamel DB. Racial disparities in receipt of influenza and pneumococcus vaccinations among US nursing-home residents. *Am J Public Health*. 2010;100(suppl 1):S256–S262.
133. Bardenheier BH, Shefer A, McKibben L, Roberts H, Rhew D, Bratzler D. Factors predictive of increased influenza and pneumococcal vaccination coverage in long-term care facilities: the CMS-CDC standing orders program Project. *J Am Med Dir Assoc*. 2005;6:291–299.
134. Black CL, Williams WW, Warnock R, Pilishvili T, Kim D,

- Kelman JA. Pneumococcal vaccination among Medicare Beneficiaries occurring after the Advisory Committee on immunization practices Recommendation for routine Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults aged ≥ 65 Years. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66:728–733.
135. Nace DA, Perera S, Handler SM, Muder R, Hoffman EL. Increasing influenza and pneumococcal immunization rates in a nursing home Network. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12:678–684.
 136. Ofstead CL, Amelang MR, Wetzler HP, Tan L. Moving the needle on nursing staff influenza vaccination in long-term care: results of an evidence-based intervention. *Vaccine.* 2017;35:2390–2395.
 137. Black CL, Yue X, Mps, et al. Influenza vaccination coverage among health care Personnel - United States, 2016-17 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66:1009–1015.
 138. Castilla J, Cia F, Zubicoa J, Reina G, Martínez-Artola V, Ezpeleta C. Influenza outbreaks in nursing homes with high vaccination coverage in Navarre, Spain, 2011/12. *Euro Surveill.* 2012: 17.
 139. Ansaldi F, Zancolli M, Durando P, et al. Antibody response against heterogeneous circulating influenza virus strains elicited by MF59- and non-adjuvanted vaccines during seasons with good or partial matching between vaccine strain and clinical isolates. *Vaccine.* 2010;28:4123–4129.
 140. Tan CG, Ostrawski S, Bresnitz EA. A preventable outbreak of pneumococcal pneumonia among unvaccinated nursing home residents in New Jersey during 2001. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:848–852.
 141. Nuorti JP, Butler JC, Crutcher JM, et al. An outbreak of multidrug-resistant pneumococcal pneumonia and bacteremia among unvaccinated nursing home residents. *N Engl J Med.* 1998;338:1861–1868.
 142. He WGD, Kowal P. *An aging World: 2015. In: U. S. Census Bureau IPR.* Washington, D.C: U.S. Government Publishing Office; 2016.

CAPÍTULO 4

Vacunas contra el herpes zóster: ¿qué novedades hay?

Anthony L. Cunningham, MBBS, MD

Myron J. Levin, MD

Thomas C. Heineman, MD, PhD

Herpes zóster

Características clínicas

El herpes zóster (HZ) es un trastorno neurocutáneo que se caracteriza por una erupción papular vesicular patognomónica de distribución dermatomérica (los dermatómeros son zonas de piel inervadas por un mismo ganglio sensitivo) que pasa por una fase pustulosa y otra costrosa (fig. 4-1).¹ La erupción se acompaña habitualmente de dolor en la misma zona. El dolor puede comenzar antes de que aparezca la erupción (dolor prodrómico) y persistir durante semanas o meses, incluso después de que haya remitido la erupción (lo que se conoce como neuralgia postherpética [NPH]). La definición más aceptada de NPH es un dolor de intensidad moderada como mínimo que persiste durante más de 90 días tras el comienzo de la erupción. Existe una correlación muy acentuada entre la incidencia del HZ y la competencia inmunitaria de una persona, de manera que su incidencia es muy elevada en los pacientes con trastornos inmunodepresores (p. ej., VIH) o que reciben quimioterapia, dosis elevadas de esteroides, modificadores biológicos o trasplantes de órganos y células madre hematopoyéticas.^{2,3} En EE. UU., el 10% de los HZ se dan en estos pacientes.³



FIGURA 4-1 Erupción dermatomérica del herpes zóster. **A.** Dermatómero dorsal, fase papulovesicular temprana. **B.** Dermatómero cervical (C3-C4), fase pustulosa posterior. (Por cortesía del Dr. Ken Schmader.)

La gravedad del HZ depende también del grado de afectación inmunitaria.³ La causa más frecuente de declive inmunitario es el envejecimiento (lo que se conoce como senescencia inmunitaria), por lo que el 60% de los casos de HZ se diagnostican en personas mayores de 50 años (fig. 4-2).^{2,3} Este patrón es el mismo en todo el mundo. Entre las posibles complicaciones del HZ cabe destacar las alteraciones oculares, como la ceguera, las lesiones neurológicas, la sobreinfección de la erupción y, sobre todo, el dolor intenso y prolongado (NPH).²⁻⁴ Con la edad aumenta no solo la incidencia del HZ, sino también la incidencia, la duración y la intensidad del

dolor y el riesgo de complicaciones⁴ (fig. 4-3). El dolor prolongado y las complicaciones del HZ tienen un efecto muy acentuado sobre la calidad de vida de muchas personas mayores.⁵

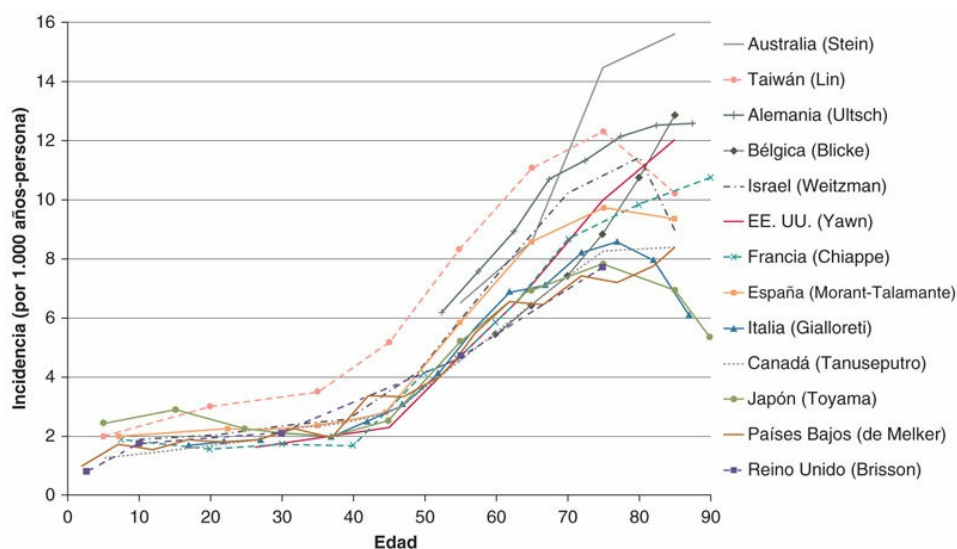


FIGURA 4-2 Incidencia mundial del herpes zóster por edades. (Reproducido a partir de Kawai K et al. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014;4: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2-14-004833>.)

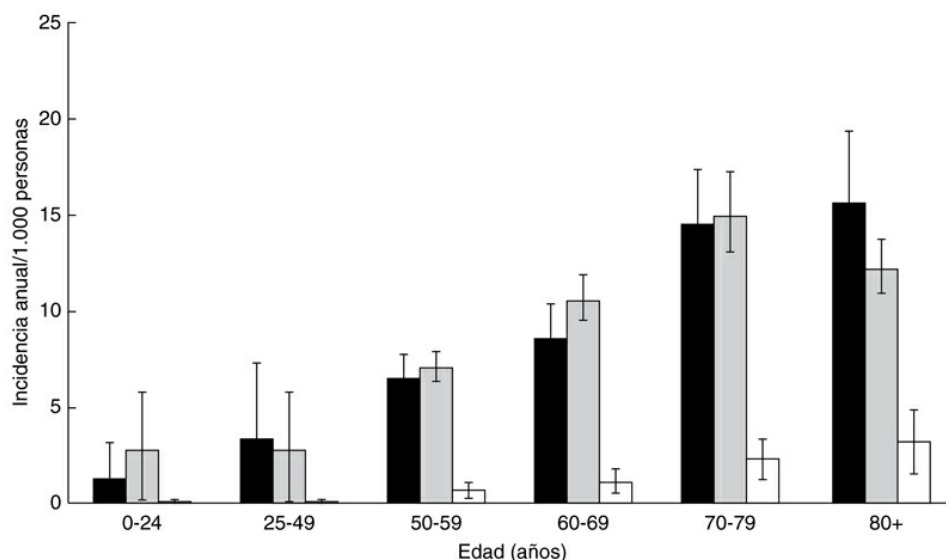


FIGURA 4-3 Incidencia por edades del herpes zóster y la neuralgia postherpética en Australia. Para calcular la incidencia se utilizaron los datos de consultas de atención primaria del programa Bettering the Evaluation and Care of Health (BEACH) (de abril de 2000 a septiembre de 2006), extrapolados a la población australiana (barras negras) y basados en el número de prescripciones de antiviricos de acción directa disponibles en el Pharmaceutical Benefits Scheme (1998-2005) (barras grises). Para calcular la incidencia de la NPH por edades se utilizaron los datos del programa BEACH, extrapolados a la población australiana (barras blancas). (Reproducido a partir de Stein A et al. *Vaccine* 2009;27:520.)

Fisiopatología

Latencia

La posibilidad de sufrir un HZ comienza con la infección inicial (primoinfección) por el virus de la varicela-zóster (VVZ), que se manifiesta clínicamente en forma de varicela. Durante la varicela, los ganglios sensitivos cervicales y periféricos resultan infectados de forma latente por el VVZ, ya sea por una diseminación retrógrada del virus desde las lesiones cutáneas o debido a que la viremia del VVZ que se produce durante la varicela facilita el acceso del VVZ a los ganglios sensitivos. El VVZ permanece en estado latente en los ganglios sensitivos durante toda la vida.⁶ En estudios de necropsias, aproximadamente 1 de cada 20 neuronas sensitivas contiene ADN de VVZ.⁷ La latencia del VVZ se asocia a una transcripción limitada de los genes víricos, pero sin que se produzcan nuevas partículas víricas infecciosas. Dado que en los países desarrollados el 95% de los adultos han pasado la varicela a los 30 años, casi todas las personas del mundo están expuestas a sufrir un HZ.

Inmunidad específica y latencia del VVZ

Existen pruebas de que el VVZ se reactiva esporádicamente y de forma asintomática, aunque se desconoce la frecuencia de este fenómeno.^{8,9} Y, lo que es más importante, las reactivaciones raras veces conducen al HZ. Esto se debe a que la respuesta inmunitaria humoral específica frente al VVZ y la respuesta de inmunidad celular específica frente al VVZ (IC-VVZ) que se desarrollan durante la varicela persisten hasta la vida adulta. Las respuestas inmunitarias de recuerdo no solo bastan para prevenir segundos casos de varicela, sino que previenen además el HZ tras las reactivaciones esporádicas del VVZ. Las pruebas que demuestran la importancia de la IC son fundamentalmente de tipo clínico: 1) la incidencia del HZ en los pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B asociadas a la síntesis de anticuerpos no aumenta hasta que se inicia la quimioterapia y se suprime la IC; 2) los errores génicos congénitos asociados a defectos de γ -globulinas no se asocian a la varicela ni al HZ graves;¹⁰ 3) la eficacia de una vacuna contra el HZ sin virus vivos en proceso de investigación (que describimos más adelante) se correlaciona con la IC-VVZ y no con un anticuerpo específico;^{11,12} 4) en algunas condiciones de quimioterapia y trasplantes se ha podido observar una correlación entre la incidencia del HZ y déficits en la IC-VVZ, con la presencia de anticuerpos específicos, y 5) el HZ aumenta considerablemente tras los trasplantes de células madre hematopoyéticas, aun cuando se administre γ -globulina intravenosa que contiene títulos elevados de anticuerpos específicos contra el VVZ como medida posterior al trasplante.

Estas observaciones indican que la IC-VVZ es necesaria y suficiente para prevenir el HZ. Esto concuerda con el hecho observado de que la IC-VVZ

declina con la edad, y que ese declive se acelera durante la cuarta década de vida y disminuye cada vez más por cada década de vida posterior¹³⁻¹⁵ (fig. 4-4). Este declive de la IC-VVZ como consecuencia de la edad se correlaciona con un aumento del riesgo de HZ y parece ser un fenómeno universal en todas las poblaciones (v. fig. 4-2), lo que parece confirmar la necesidad de la IC-VVZ para poder mantener el VVZ en estado latente.

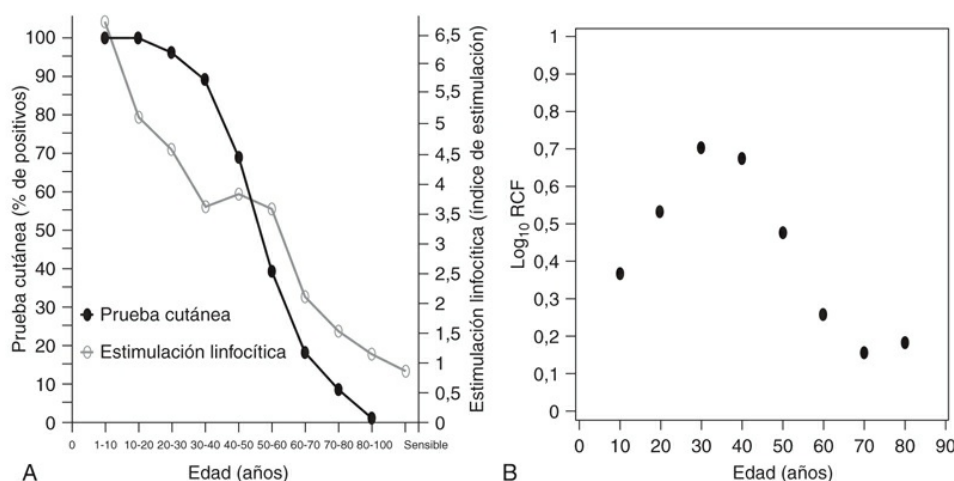


FIGURA 4-4 La inmunidad celular frente al virus de la varicela-zóster disminuye con la edad. **A.** Proliferación de linfocitos/prueba cutánea. **B.** Frecuencia de células respondedoras (RCF). (**A**, adaptado de Berger R et al. *Infect Immun* 1981;32:24, y Burke BL et al. *Arch Int Med* 1982;142:291. **B**, adaptado de Weinberg et al. *J Infect Dis* 2010;201:1024.)

Correlatos clínicos cuando la IC-VVZ no consigue limitar un episodio de reactivación

A veces se produce una reactivación esporádica del VVZ latente, pero no es frecuente que se produzca un HZ debido a la presencia de una IC-VVZ adecuada. No obstante, cuando se produce una reactivación y la IC-VVZ es insuficiente, el VVZ sigue replicándose, causando una ganglionitis que se caracteriza por la destrucción o la inflamación de las neuronas sensitivas¹⁶ (fig. 4-5). Esto explica el dolor neuropático prodrómico característico del HZ. Mientras tanto, cuando el VVZ sigue replicándose en el mismo ganglio (o en ganglios adyacentes) de la zona de reactivación, su desplazamiento anterógrado hacia la piel da lugar a la erupción dermatomérica. La duración del pródromo refleja el tiempo que transcurre entre el comienzo de la ganglionitis temprana y el tiempo que necesita el VVZ para alcanzar la piel y replicarse y producir la erupción vesicular.^{17,18} Las lesiones cutáneas producidas por la erupción contribuyen al dolor por mediación de los nocirreceptores cutáneos (dolor nociceptivo). Las neuronas dañadas en el ganglio afectado pueden curar lentamente, dejando cicatrices, y esto causa igualmente alteraciones en la transmisión de señales y en las conexiones espinales y cerebrales de orden superior. Solo se conoce en parte la patogenia

exacta de la persistencia de este dolor mucho después de que la piel haya sanado (NPH). Los esteroides no producen mucho efecto, y los antiviricos tienen un efecto mínimo sobre el dolor prolongado.⁴ Dado que la memoria inmunitaria específica frente al VVZ declina con la edad, la gravedad y la duración de todos estos episodios (incluida la incidencia de complicaciones) aumentan con la edad, lo que refleja un retraso en la resolución de la carga del VVZ.¹⁸

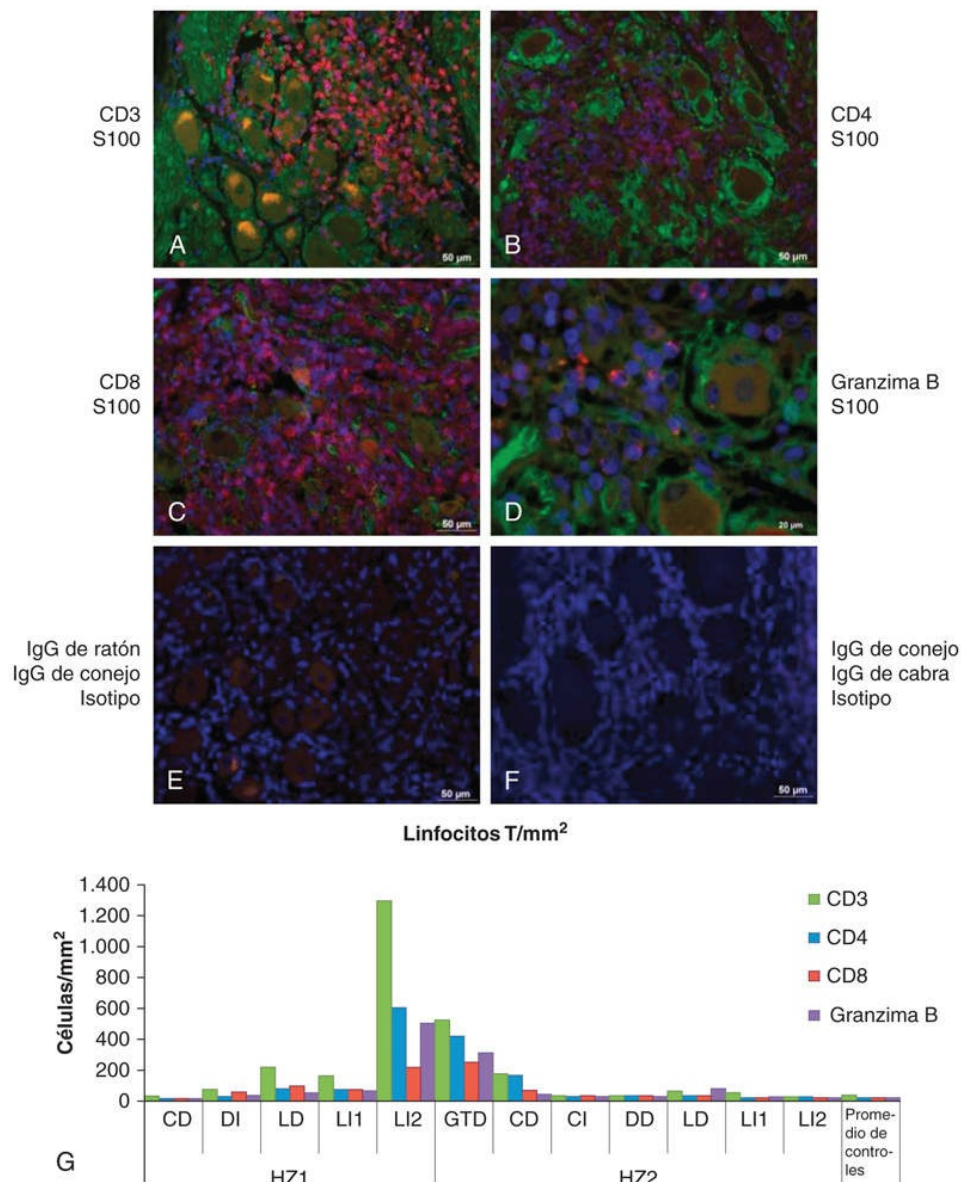


FIGURA 4-5 Estudio inmunohistológico del herpes zóster en el ganglio radicular dorsal, inmediatamente después de la muerte, en el que se observa un predominio de linfocitos T CD4 y CD8 infiltrantes alrededor de subgrupos de neuronas infectadas por el VVZ en los ganglios durante el herpes zóster. **A a D.** Se utilizó tinción inmunofluorescente de CD3, CD4, CD8, granzima B y S100B. **E y F.** No hubo tinción específica con anticuerpos de control frente a isotipos. **G.** Se determinó el número de células positivas por milímetro cuadrado a partir de dos tinciones independientes y se calculó el promedio. (Reproducido a partir de Steain et al. *J Virol* 2014;88:2704.)

Vacuna contra el herpes zóster: virus vivos

Estudio esencial. Si la causa fundamental del HZ es una IC-VVZ inadecuada, ya sea por la edad o por causas médicas, se deduce que la vacunación con un virus similar al que estimula la memoria inmunitaria debería conferir un grado de protección característico en personas más jóvenes (o más inmunocompetentes) y, por consiguiente, prevenir o retrasar la aparición del HZ. Incluso si la vacunación no lo evita, el episodio de HZ debería ser más breve y menos intenso debido a que la recuperación que comenzaría a partir de un nivel superior de memoria inmunitaria específica daría lugar a una respuesta más rápida a la infección, aun cuando esta no bastara para impedir totalmente la reactivación.

Entre 1984 y 1999 se llevaron a cabo los preparativos para comprobar esta hipótesis. Se pusieron en marcha una serie de estudios en fase 1 y fase 2, para los que se utilizaron los preparados de la cepa Oka/Merck del VVZ (desarrollada para la vacuna contra la varicela y autorizada en 1995), con el objeto de establecer la dosis, definir los ensayos inmunológicos necesarios para evaluar una vacuna contra el HZ, y determinar la capacidad inmunógena y la seguridad de la vacuna candidata en personas ≥ 60 años.¹⁹

Basándose en estos experimentos clínicos, se llevó a cabo un estudio de eficacia doble ciego, controlado con placebo, en 38.500 personas ≥ 60 años, utilizando para ello una vacuna que contenía ~ 24.500 UFP del VVZ, 14 veces más que la vacuna contra la varicela.²⁰ En este estudio participaron 17.800 personas ≥ 70 años y ~ 2.500 personas ≥ 80 años. Para diagnosticar los casos de HZ se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 90% de los casos y se recurrió a un comité de adjudicación de expertos para los casos sospechosos en los que se carecía de muestras de lesiones evaluables. Para medir el dolor y los efectos sobre la calidad de vida en las personas que sufrieron un HZ se utilizaron métodos validados.

La vacuna contra el HZ candidata, que obtuvo la autorización en 2005 (ZVL, Zostavax), supuso un avance muy importante. En conjunto, el 51% de los receptores de la vacuna ≥ 60 años quedaron protegidos contra el HZ durante un período medio de 3,1 años. La eficacia por grupos de edades fue del 64% en los que tenían 60-69 años en el momento de la vacunación, disminuyó al 41% en los que tenían 70-79 años y fue incluso menor en las personas vacunadas de más edad (tabla 4-1).²⁰ La vacuna ZVL evitó la NPH en el 67% de los vacunados de 70-79 años de edad y confirió alguna protección contra la NPH incluso en la octava década de vida, y demostró un efecto atenuador cuando no pudo prevenir el HZ (v. tabla 4-1). Además, la vacuna mantuvo en gran medida la calidad de vida de las personas vacunadas de más edad, valorada con medidas estandarizadas de las actividades cotidianas.²¹

Tabla 4-1

Eficacia de la vacuna de virus vivos atenuados contra el herpes zóster (ZVL)

CRITERIO CLÍNICO DE VALORACIÓN	EFICACIA (%)				
Edad	50-59	60-80+	60-69	70-79	≥ 80
HZ	70	51	64	41	18
NPH	–	66,5	65,7	66,8	–
Mantenimiento de la calidad de vida	–	66	70	61	59

Tomado de Oxman et al. *N Engl J Med* 2005;352:2271; Schmader et al. *Clin Infect Dis* 2012;54:922–928, prospecto de Merck, 2006, y Schmader et al. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1634.

El efecto de la edad sobre la respuesta a la vacuna reduce ligeramente su utilidad general. Además, en el estudio esencial se realizó un seguimiento de los pacientes durante un período medio de 3,1 años. En estudios posteriores con un período de seguimiento de 10 años se comprobó que la protección menguaba hasta niveles sin relevancia clínica después de pasados 7-8 años de la vacunación.^{22,23}

Subestudio de la capacidad inmunógena del estudio esencial. Un grupo preestablecido de 1.200 individuos (divididos a partes iguales entre receptores de la vacuna y de un placebo) proporcionaron suero y células mononucleares de sangre periférica al comenzar, a los 3 meses y cada año durante 3 años.²⁴ Se valoró la respuesta humoral específica frente al VVZ (gpELISA) y la respuesta de IC-VVZ (mediante la frecuencia de células respondedoras [RCF] y ELISPOT) (v. [fig. 4-5](#)). Las concentraciones iniciales de anticuerpos no variaron con la edad, mientras que se observó una correlación negativa entre la IC-VVZ y el envejecimiento, lo que confirma el efecto selectivo de la edad sobre la IC-VVZ. A los 3 meses de la vacunación, todas las respuestas inmunitarias aumentaron 1,7-2 veces, aproximadamente, pero las respuestas de IC-VVZ fueron disminuyendo con cada 5 años de aumento de la edad ([fig. 4-6](#)). Esto se correlacionó también con el resultado clínico, y presumiblemente explicaría este último. Además, todas las respuestas inmunitarias menguaron a lo largo del período de seguimiento de 3 años, lo que coincide también con las observaciones clínicas, aunque en el último momento de la evaluación persistía una inmunidad sustancial. Dado que en este grupo se vigiló también el posible desarrollo de la HZ, se pudo determinar sobre una base poblacional la existencia de una correlación entre los mayores títulos de anticuerpos o el grado de IC-VVZ y la protección frente al HZ, pero no fue posible definir un nivel de respuesta específico con ninguna de las medidas que definían la protección sobre una base individual (sustituto de la protección).

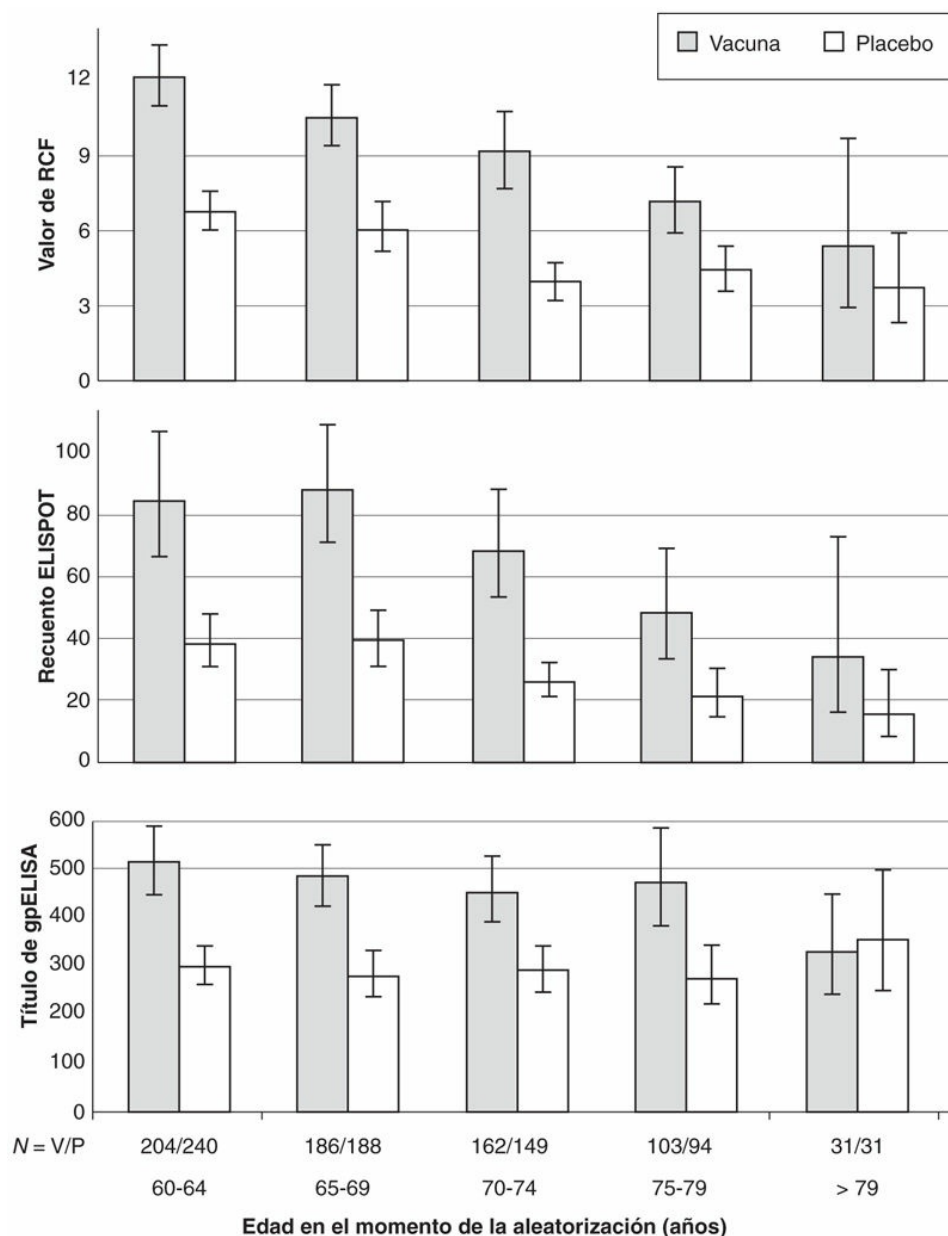


FIGURA 4-6 Capacidad inmunógena de la vacuna de virus vivos atenuados contra el herpes zóster (ZVL). Respuestas inmunitarias específicas frente al virus de la varicela-zóster a las 6 semanas de la vacunación, por grupos de edades. Valor de frecuencia de células respondedoras (RCF), número de células respondedoras por 10^5 células mononucleares en sangre periférica (CMSP); recuentos ELISPOT, número de células formadoras de puntos por millón de CMSP, y título de glucoproteína por ELISA (gpELISA), unidades de gpELISA/ml. *Barras de error*, intervalos de confianza del 95% para la media geométrica. *N*, número de sujetos a los que se extrajeron muestras de sangre durante el intervalo; *V*, número de sujetos del grupo de vacuna por cada intervalo de edades; *P*, número de sujetos del grupo del placebo por cada intervalo de edades. Entre los vacunados se observó un efecto lineal significativo con la edad (pendiente de edad), medido por RCF y ELISPOT ($P < 0,001$). La asociación entre la edad y la respuesta de gpELISA fue menor ($P = 0,034$). (Reproducido a partir de Levin M et al. *J Infect Dis* 2008;197:825.)

Estudio de la eficacia en sujetos de 50-59 años. En otro importante estudio de eficacia participaron 22.500 sujetos de 50-59 años. Este estudio de 2 años de duración tenía un diseño parecido al del estudio esencial para personas

mayores y demostró una eficacia del 69,8% frente al HZ. Hubiera sido previsible una mayor eficacia entre los sujetos vacunados más jóvenes que conservaban un mayor porcentaje de su inmunidad inducida frente a la varicela.²⁵ Se obtuvieron muestras de suero al comenzar y 6 semanas después de la vacunación. Se observó una correlación general entre unas concentraciones superiores de anticuerpos y la protección frente al HZ, pero no se evidenció una concentración determinada que permitiese predecir claramente la protección. Se consideró que esto constituía un correlato no mecanístico de la protección.²⁶ Mediante un análisis *post hoc* se determinó que un aumento cuádruple de los anticuerpos tras la vacunación permitía predecir la protección con bastante seguridad; la fuerza de esta relación aumentaba en función del incremento de los anticuerpos.²⁷

Estudios de efectividad. Muchos de los resultados del estudio esencial se confirmaron en un estudio de efectividad en 303.000 miembros de una organización asistencial gestionada, seguidos durante un máximo de 3 años. Este estudio demostró una eficacia del 55% frente al HZ y confirmó igualmente que las hospitalizaciones por HZ disminuyeron un 67%.²⁸ En otro estudio de efectividad de gran envergadura (704.000 participantes) se confirmó el declive de la protección, pero se obtuvieron resultados muy alentadores de diferente naturaleza: la protección persistió en el 45-50% de los casos hasta la octava década de vida y la eficacia no disminuyó debido a enfermedades concomitantes, como la diabetes, las nefropatías, las cardiopatías ni las hepatopatías.²⁹ En un estudio de efectividad posterior (~5 millones de personas) se confirmó que la edad de los vacunados apenas influía en la protección a los 5 años (~50%) y que la protección frente a la NPH siguió siendo alta con independencia de la edad durante al menos 6 años después de la vacunación.²³ Otro hallazgo importante del estudio de efectividad fue que las personas vacunadas que posteriormente presentaron neoplasias malignas y recibieron tratamiento quedaron significativamente protegidas del HZ tras la inmunodepresión causada por la quimioterapia.³⁰

Iniciativas para intentar mejorar estos resultados clínicos. Se llevaron a cabo estudios para intentar mejorar la respuesta inmunitaria a la vacuna ZVL, basándose en la hipótesis de que una mejora de la respuesta inmunitaria se traduciría en una mayor eficacia. Estos estudios se vieron limitados por la ausencia de un sustituto inmunitario específico de la protección que se pudiera utilizar como guía para las posibles intervenciones. Debido a este obstáculo, al aumentar la dosis de vacuna no mejoraron de manera apreciable las respuestas inmunitarias, aunque hay algunas pruebas de que la inmunidad fue más duradera con las dosis superiores (Merck Research Laboratories, datos no publicados; Levin MJ, no publicado). Con dos dosis separadas por un intervalo de 6-12 semanas no mejoraron las respuestas inmunitarias mantenidas.^{31,32} La administración intradérmica indujo respuestas más intensas que la vía subcutánea (autorizada) y se observaron indicios de que aumentaban las respuestas de memoria central de la IC-

VVZ.³³ No se han llevado a cabo otros estudios con este enfoque.

Iniciativas para intentar revertir el declive de la protección inmunitaria. Se llevó a cabo un estudio para comparar la IC-VVZ (ELISPOT) en dos grupos de edades comparables; uno de ellos recibió la vacuna de virus vivos por primera vez y el grupo comparativo recibió una segunda dosis una década después de recibir la dosis anterior. Los vacunados > 70 años que recibieron una dosis de recuerdo mostraron una respuesta de IC-VVZ inicial más intensa que los que recibieron la vacuna por primera vez (es decir, conservaban parte de la inmunidad por su vacunación anterior), y las respuestas en el grupo que recibió una dosis de recuerdo fueron significativamente superiores al cabo de 1 año.³⁴ Este efecto decayó unos 3 años después de la revacunación, pero las respuestas de linfocitos T memoria y efectores se mantuvieron por encima de los niveles previos a la vacunación.³⁵ Este experimento indicaba que era posible contrarrestar el declive de la inmunidad menguante. Se desconocen las implicaciones que podría tener esto en la eficacia.

Vacuna contra el herpes zóster: virus inactivados

Vacuna contra el herpes zóster de virus inactivados con calor o rayos γ . Dado que al autorizar la vacuna de virus vivos se consideró que no era apta para los pacientes inmunodeprimidos, durante los últimos 12 años se ha investigado mucho para intentar obtener una vacuna de virus inactivados (ya sea con calor o con radiaciones) a partir de la cepa Oka/Merck. En el estudio inicial participaron receptores de trasplantes de células hematopoyéticas, y se administró una dosis antes del tratamiento inmunodepresor y otras tres dosis mensuales adicionales. Se pudo demostrar la atenuación o la prevención del HZ, y se observó una correlación entre la protección y la inducción de IC-VVZ, pero sin anticuerpos.^{11,12} En estudios posteriores se pudo demostrar su capacidad inmunógena y la seguridad en pacientes con las siguientes características: pacientes con tumores sólidos y hematológicos sometidos a quimioterapia, pacientes con trastornos autoinmunitarios sometidos a tratamientos de modificación inmunitaria y pacientes infectados por el VIH (recuentos de CD4 < 200/ μ l). La vacuna de virus inactivados no tuvo ningún efecto inmunógeno en los receptores de trasplantes de células madre alógenos.^{36,37} En un estudio en fase 3 en receptores de trasplantes de células madre autógenos en los que se empleó el esquema de cuatro dosis y VVZ irradiado con rayos γ se obtuvo una eficacia del 64% frente al HZ, del 74% frente a las complicaciones del HZ y del 84% frente a la NPH.³⁸ No se dispone de datos sobre la protección a largo plazo. Ignoramos cómo se utilizará esta vacuna, teniendo en cuenta que se necesitan cuatro dosis y que existe otra vacuna de subunidades que describiremos más adelante. No obstante, se tolera bien y no contiene ningún adyuvante. Podría resultar útil como vacuna que se administra antes de la vacuna de virus vivos en vigor o como refuerzo después de cualquiera de las dos vacunas autorizadas.

Vacuna contra el herpes zóster: de subunidades

Razones y composición

La aparición de la vacuna ZVL supuso un avance importante a la hora de reducir la carga del HZ en las personas mayores; no obstante, seguían existiendo oportunidades para mejorar la prevención frente al HZ. En particular, el declive de la eficacia de la vacuna ZVL con la edad dejaba sin cubrir una necesidad médica importante entre las personas mayores de 70 años, un grupo muy amplio y en aumento. Además, la vacuna ZVL está contraindicada en personas muy inmunodeprimidas, en las que el HZ es frecuente y en muchos casos grave. Para hacer frente a esas necesidades, se desarrolló una vacuna de subunidades adyuvada contra el HZ: HZ/su (por «herpes zóster/subunidad»). Aunque estaba por demostrar que una vacuna de subunidades pudiera inducir respuestas inmunitarias que permitieran prevenir el HZ, esta opción resultaba atractiva por varias razones. En primer lugar, el desarrollo de nuevos sistemas adyuvantes ofrecía la posibilidad de inducir respuestas celulares y humorales muy intensas frente a un antígeno práctico. En segundo lugar, con una vacuna de virus que no estuvieran vivos evitaría los posibles problemas de seguridad que conlleva la administración de un virus replicativo en personas inmunodeprimidas. Por último, la sencillez de fabricación y la estabilidad de una vacuna de subunidades resultarían muy ventajosas a la hora de abastecer a un mercado muy amplio y en expansión.

La vacuna HZ/su contiene 50 µg de glucoproteína E (gE) y el sistema adyuvante AS01_B.³⁹ gE es la glucoproteína más abundante que expresan las células infectadas por el VVZ y presente en la cubierta de los viriones del VVZ, y es esencial para la replicación vírica.^{40,41} Su elección como el antígeno para la vacuna HZ/su se debió fundamentalmente a su importancia como objetivo de las respuestas inmunitarias humoral y celular durante las infecciones por el VVZ.⁴²⁻⁴⁵ La gE que se utiliza en la vacuna HZ/su carece de su dominio transmembrana, una modificación que facilita su purificación al permitir su secreción celular. La expresan las células ováricas del hámster chino y, debido a ello, retiene las modificaciones posteriores a la traducción de las células de mamíferos originales, incluida la glucosilación.⁴⁶

La gE es solo moderadamente inmunógena, algo muy característico de los antígenos proteínicos purificados.⁴⁶ Para potenciar y amplificar las respuestas inmunitarias a gE, la vacuna HZ/su contiene además el sistema adyuvante AS01_B, constituido por liposomas que contienen 50 µg de los inmunoestimulantes lípido A 3-O-desacil-4'-monofosforilo (MPL) y *Quillaja saponaria* Molina, fracción 21 (QS-21).⁴⁷ En estudios preclínicos en ratones se

ha comprobado que la gE combinada con AS01_B estimula respuestas inmunitarias celulares y humorales muy vigorosas.⁴⁶

Eficacia de la vacuna HZ/su contra el herpes zóster

En estudios clínicos en fase inicial se estableció la capacidad de la vacuna HZ/su para inducir respuestas inmunitarias humorales y celulares muy vigorosas y específicas de gE en adultos ≥ 50 años, incluidos los ≥ 70 años^{39,48,49} (fig. 4-7). Por otra parte, en esos estudios se demostró que, mientras que una sola dosis de la vacuna HZ/su era claramente inmunógena, la adición de una segunda dosis potenciaba sustancialmente las respuestas inmunitarias inducidas por esta vacuna.⁴⁸

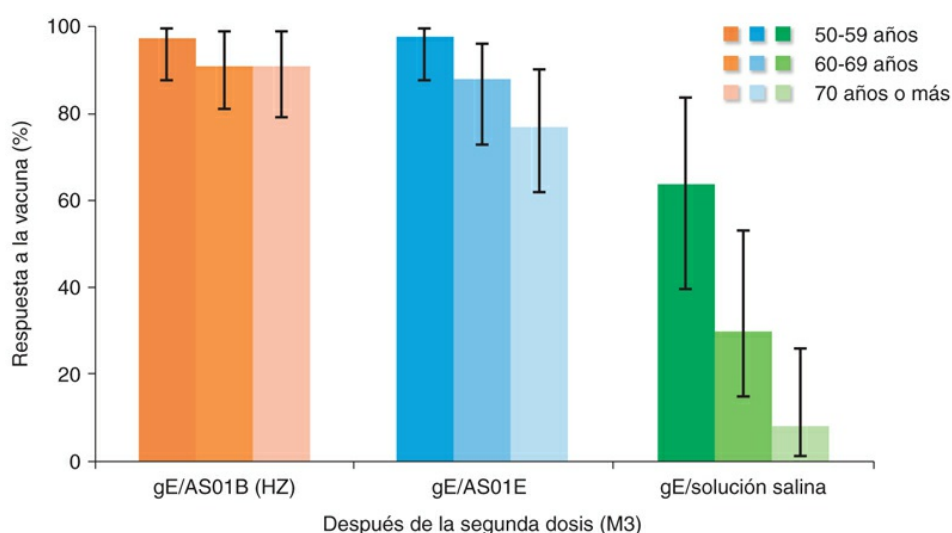


FIGURA 4-7 Al aumentar la edad de los sujetos se mantuvieron los porcentajes específicos de respuesta de los linfocitos T a la vacuna HZ/su (gE/AS01B), pero no a gE sin el adyuvante. (Datos tomados de *J Infect Dis* 2013;208(12):1953–1961 y también reproducidos con autorización a partir de Cunningham AL *Expert Rev Biol Ther* 2016;16(2):265–271.)

Basándose en esos resultados, y también en los perfiles de seguridad y tolerancia aceptables observados en varios estudios en fases 1 y 2,^{39,48-50} se procedió a evaluar la eficacia y la seguridad de la vacuna HZ/su en dos estudios en fase 3 de gran envergadura: ZOE-50 y ZOE-70.^{51,52} El estudio ZOE-50 pretendía valorar la eficacia de HZ/su a la hora de prevenir el HZ en una población representativa de adultos inmunocompetentes ≥ 50 años. El estudio ZOE-70 pretendía aportar datos adicionales sobre la eficacia y la seguridad en los adultos ≥ 70 años, un grupo de población muy expuesto al HZ y en el que la vacuna de virus vivos atenuados contra el HZ demuestra una menor eficacia. Se requería además la participación de un gran número de personas ≥ 70 años para poder valorar la eficacia de la vacuna HZ/su a la

hora de prevenir la NPH, ya que esta alcanza una incidencia muy elevada en ese grupo de edades.

Los estudios ZOE-50 y ZOE-70 fueron enmascarados, aleatorizados y controlados frente a placebo, y se llevaron a cabo en paralelo en los mismos lugares de estudio en 18 países. En ambos estudios se administró la vacuna HZ/su o un placebo (solución salina) por vía intramuscular con un intervalo de 2 meses, y se realizó un seguimiento de los sujetos para comprobar si presentaban HZ y NPH.^{51,52}

En el estudio ZOE-50 participaron en total 15.411 sujetos evaluables, que fueron distribuidos al azar en dos grupos para recibir la vacuna HZ/su o placebo. Los sujetos fueron estratificados en tres cohortes por edades, 50-59, 60-69 y ≥ 70 años, y el período medio de seguimiento fue de 3,2 años. La edad media de los participantes fue de 62,3 años. Durante el período de seguimiento, sufrieron un HZ seis de los sujetos que recibieron la vacuna HZ/su (0,3 casos/1.000 años-persona) y 210 de los que recibieron el placebo (9,1 casos/1.000 años-persona), lo que equivale a una eficacia vacunal del 97,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 93,7-99; $P < 0,001$). La eficacia de la vacuna fue similar (96,4-97,9%) y estadísticamente significativa ($P < 0,001$) en todos los grupos de edades del estudio⁵¹ (fig. 4-8).

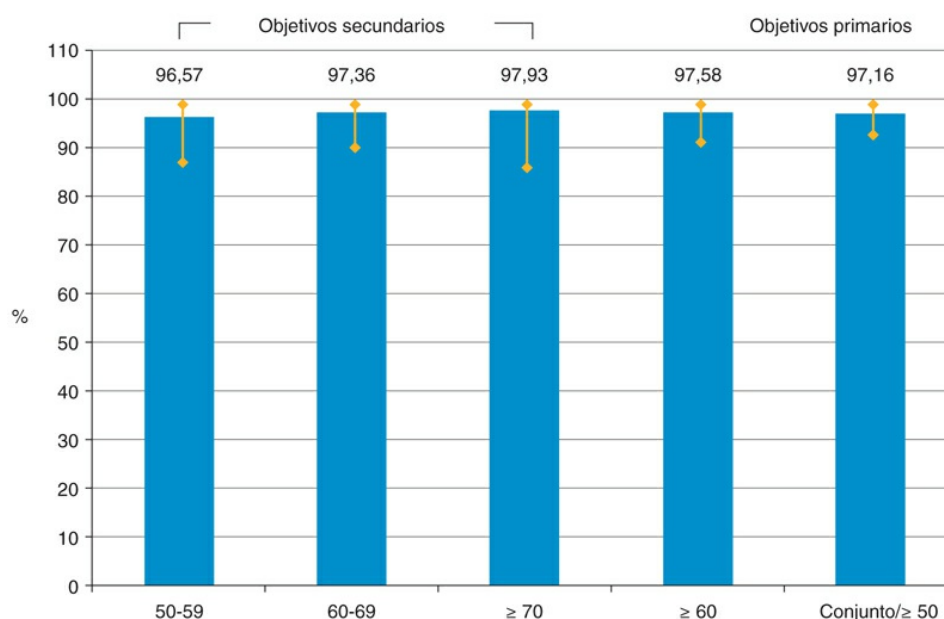


FIGURA 4-8 Eficacia de la vacuna HZ/su frente a un primer/único episodio de herpes zóster, estratificada por grupos de edades. (Datos tomados de *N Engl J Med* 2015;372(22):2087–2096 y también reproducidos con autorización a partir de Cunningham AL *Expert Rev Biol Ther* 2016.)

En el estudio ZOE-70 participaron 13.900 sujetos evaluables, que fueron distribuidos al azar en dos grupos para recibir la vacuna HZ/su o placebo y estratificados en dos cohortes por edades, 70-79 y ≥ 80 años (edad media, 75,6 años) (tabla 4-2). Durante un período medio de seguimiento de 3,7 años, 23 de los sujetos que habían recibido la vacuna HZ/su (0,9/1.000 años-persona) y

223 de los que habían recibido el placebo (9,2/1.000 años-persona) sufrieron un HZ, lo que equivale a una eficacia vacunal frente al HZ del 89,8% (IC del 95%, 84,2-93,7; $P < 0,001$). Gracias al diseño paralelo de los estudios ZOE-50 y ZOE-70 fue posible juntar y analizar conjuntamente los datos correspondientes a los participantes ≥ 70 años de ambos estudios (16.596 participantes). Esto permitió una valoración más sólida de la eficacia vacunal y confirmó que la vacuna HZ/su prevenía el HZ en las personas ≥ 70 años con una eficacia del 91,3% (IC del 95%, 86,8-94,5; $P < 0,001$).⁵² El análisis combinado confirmó igualmente que la eficacia de la vacuna HZ/su contra el HZ fue similar (91,3-91,4%) y estadísticamente significativa ($P < 0,001$) en las cohortes de 70-79 y ≥ 80 años.⁵² El análisis de los datos de ZOE-50 y ZOE-70 en los adultos ≥ 70 años aportó también información sobre la duración de la protección conferida por HZ/su (fig. 4-9). Durante los primeros 4 años tras la vacunación, la vacuna HZ/su demostró una eficacia muy parecida: 97,6, 92, 84,7 y 87,9%, respectivamente ($P < 0,001$ para HZ/su en comparación con el placebo por cada año transcurrido tras la vacunación para cada valoración de eficacia anual) (v. tabla 4-2).

Tabla 4-2

Vacunación contra el herpes zóster y neuralgia postherpética en el grupo vacunado modificado

CONDICIÓN Y COHORTE	GRUPO DE HZ/su				GRUPO DEL PLACEBO				EFICACIA DE LA VACUNA*
	Participantes (número)	Casos	Periodo de seguimiento acumulado (años- persona)	Incendencia (casos/1.000 años- persona)	Participantes (número)	Casos	Periodo de seguimiento acumulado (años- persona)	Incendencia (casos/1.000 años- persona)	% (IC del 95%)
HERPES ZÓSTER, ZOE-70 Y ZOE-50 COMBINADOS									
Grupos de edades									
General	8.250	25	30.725,5	0,8	8.346	284	30.414,7	9,3	91,3 (86,8- 94,5)
70-79 años	6.468	19	24.410,9	0,8	6.554	216	24.262,8	8,9	91,3 (86- 94,9)
≥ 80 años	1.782	6	6.314,6	1	1.792	68	6.151,9	11,1	91,4 (80,2- 97)
Año									
1	8.250	2	8.156,2	0,2	8.346	83	8.206,2	10,1	97,6 (90,9- 99,8)
2	8.039	7	7.916,9	0,9	8.024	87	7.860,5	11,1	92 (82,8- 96,9)
3	7.736	9	7.612,2	1,2	7.661	58	7.488,4	7,7	84,7 (69- 93,4)
4	7.426	7	7.040,3	1	7.267	56	6.859,6	8,2	87,9 (73,3- 95,4)
NEURALGIA POSTHERPÉTICA, ZOE-70 Y ZOE-50 COMBINADOS									
≥ 70 años	8.250	4	30.760,3	0,1	8.346	36	30.942	1,2	88,8 (68,7- 97,1)
≥ 50 años	13.881	4	53.171,5	0,1	14.035	46	53.545	0,9	91,2 (75,9- 97,7)
Grupos de edades									
50-59 años	3.491	0	13.789,7	0,0	3.523	8	13.928,7	0,6	100 (40,8- 100)
60-69 años	2.140	0	8.621,4	0	2.166	2	8.674,4	0,2	100 (-442,9 a 100)
70-79 años	6.468	2	24.438,8	0,1	6.554	29	24.660,4	1,2	93 (72,4- 99,2)
≥ 80 años	1.782	2	6.321,5	0,3	1.792	7	6.281,6	1,1	71,2 (-51,6 a 97,1)

Del grupo vacunado modificado se excluyó a los participantes que no recibieron la segunda dosis de la vacuna de subunidades contra el herpes zóster (HZ/su) ni el placebo, o que experimentaron un episodio confirmado de herpes zóster en los 30 días posteriores a la segunda dosis.

* Para calcular la eficacia de la vacuna se empleó el método de Poisson. Se ajustó la eficacia vacunal en cada grupo de edades por región y la eficacia vacunal global en cada grupo de edades y región. $P < 0,001$ para todas las comparaciones de la eficacia de la vacuna y el placebo frente al herpes zóster. Para la comparación de la eficacia de la vacuna y el placebo frente a la neuralgia postherpética, $P < 0,001$ en los grupos de edades ≥ 50 años, ≥ 70 años y 70-79 años, y $P = 0,008$ en el grupo de 50-59 años; el número de casos en el grupo de placebo no fue suficiente para obtener un resultado indicativo en los grupos de 60-69 años ($P = 0,51$) y ≥ 80 años ($P = 0,18$).

Adaptado de Cunningham AL et al. *N Engl J Med* 2016 15:375.

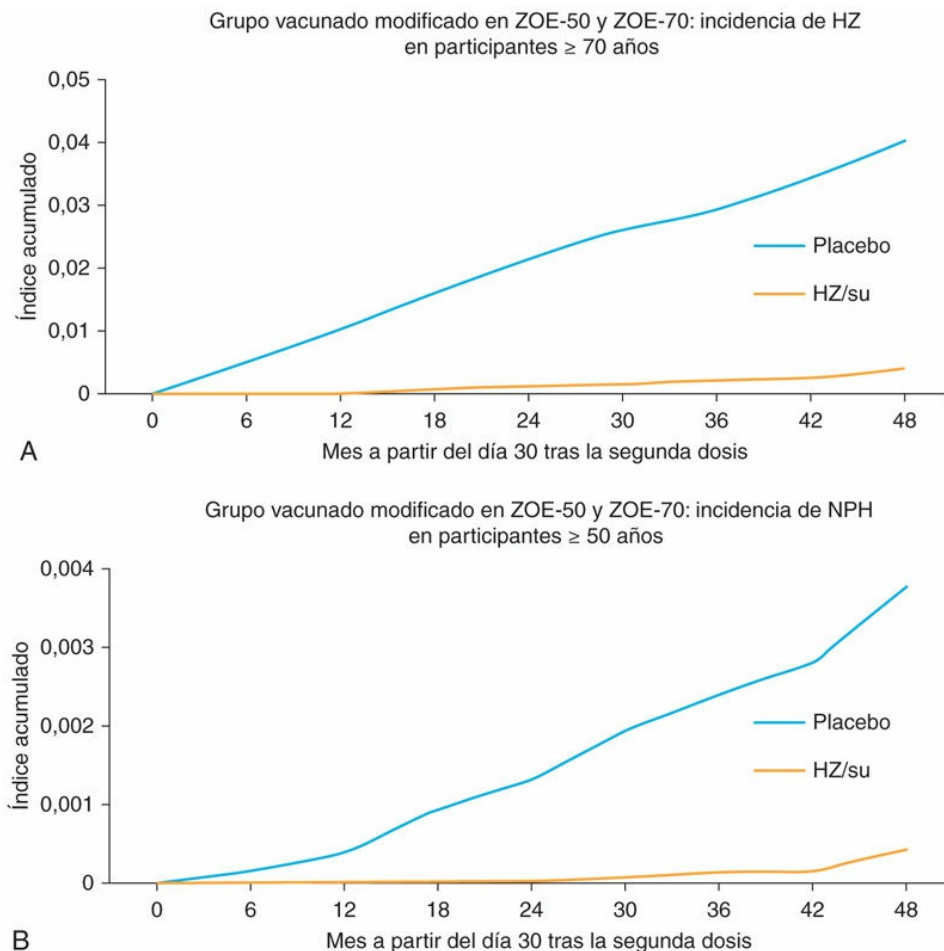


FIGURA 4-9 Riesgo de sufrir herpes zóster o neuralgia postherpética tras la vacunación. **A.** Incidencia acumulada de herpes zóster en los adultos a partir de 70 años de edad según estimaciones de Kaplan-Meier desde 30 días después de recibir la segunda dosis de vacuna HZ/su hasta el final del período de seguimiento (4 años) en todos los casos combinados de ZOE-50 y ZOE-70 (v. Cunningham et al.). **B.** Incidencia acumulada de neuralgia postherpética en los adultos a partir de 50 años de edad según estimaciones de Kaplan-Meier desde 30 días después de recibir la segunda dosis de vacuna HZ/su hasta el final del período de seguimiento (4 años) en todos los casos combinados de ZOE-50 y ZOE-70. (Tomado de Cunningham AL et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019–1032 © 2016 Massachusetts Medical Society. Reimpreso con permiso de la Massachusetts Medical Society.)

Los datos de estos dos estudios confirman que la vacuna HZ/su muestra una eficacia muy elevada frente al HZ en los adultos ≥ 50 años. Cabe destacar que la edad en el momento de la vacunación apenas influye en la eficacia de la vacuna HZ/su, que se mantiene por encima del 90% en las personas ≥ 80 años.⁵² Este dato contrasta con la eficacia de la vacuna ZVL contra el HZ, que disminuye considerablemente al aumentar la edad del receptor.^{20,53} Además, no parece que la eficacia de la vacuna HZ/su mengüe durante los primeros años tras la vacunación, manteniéndose por encima del 87% en el cuarto año. Se está llevando a cabo una evaluación a largo plazo de los receptores de la vacuna HZ/su para evaluar la persistencia de su eficacia más allá del cuarto año.

Eficacia de la vacuna HZ/su contra la neuralgia postherpética

En los estudios ZOE-50 y ZOE-70 también se evaluó la eficacia de la vacuna HZ/su contra la NPH, que constituye la complicación más frecuente del HZ y la principal causa de morbilidad asociada. Aunque no existe ninguna definición uniforme de NPH, en los estudios ZOE-50 y ZOE-70 se definió como un dolor significativo asociado al HZ que persiste o comienza más de 90 días después de la aparición de la erupción del HZ, una definición que ya se había utilizado en el estudio esencial de la vacuna ZVL.^{20,51,52}

En los dos estudios combinados se produjeron cuatro casos de NPH entre los receptores de la vacuna HZ/su (0,1 caso/1.000 años-persona) y 46 casos entre los receptores del placebo (0,9 casos/1.000 años-persona), con una eficacia de la vacuna del 91,2% en los adultos ≥ 50 años (IC del 95%, 75,9-97,7; $P < 0,001$). En los sujetos ≥ 70 años, se demostró una eficacia de HZ/su frente a la NPH del 88,8% (IC del 95%, 68,7-97,1; $P > 0,001$). No se produjo ningún caso de NPH entre los receptores de la vacuna HZ/su menores de 70 años, mientras que entre los receptores de placebo de esas mismas edades se diagnosticaron 10 casos⁵² (v. fig. 4-9).

La vacuna ZVL demuestra frente a la NPH una eficacia sustancial y significativamente mayor que frente al HZ, especialmente en las personas ≥ 70 años (66,8 frente a 37,6%)²⁰ (v. tabla 4-1), lo que indica que confiere alguna protección frente a la NPH en las personas vacunadas que han sufrido HZ previamente.²⁹ En los estudios ZOE-50 y ZOE-70, la vacuna HZ/su demostró una eficacia similar frente al HZ y a la NPH, lo que indica que debe su eficacia frente a la NPH fundamentalmente a su capacidad para prevenir el HZ, y estos estudios no demuestran que la vacuna HZ/su confiera protección adicional frente a la NPH a las personas vacunadas con un HZ previo.⁵² No obstante, debido a la gran eficacia de la vacuna HZ/su en ambos estudios, se produjeron muy pocos casos previos de HZ, lo que limita la capacidad para valorar la eficacia de la vacuna HZ/su a la hora de reducir la incidencia de la NPH en las personas vacunadas que sufran HZ (tabla 4-3).

Tabla 4-3

Puntos fuertes y débiles de las vacunas ZVL y HZ/su

Consideración	ZVL	HZ/su
Antígeno	Virus vivo atenuado	Componente vírico (gE)
Experiencia previa	~ 38 millones de dosis	17.800 dosis
Adyuvante	No	AS01B (nuevo en EE. UU.)
Eficacia	51% global	~ 91% global
Efecto de la edad	Sí	No
Reactogenia	Como otras vacunas	Significativamente mayor
Persistencia	~ 5 años	4 años hasta la fecha; inmunidad $\uparrow$ a los 6-9 años
Dosis	Una	Dos (0-2 y 6 meses)
Protección con una dosis	Sí	Alguna, pero limitada

Documento informativo para la sesión de la FDA, 13 de septiembre de 2017;

A pesar de la escasez de casos de HZ en los grupos de ZOE-50 y ZOE-70, se procedió a valorar la repercusión de la vacunación sobre la evolución del HZ previo comparando el dolor asociado al HZ entre los receptores de la vacuna y del placebo. En los sujetos ≥ 70 años con un HZ confirmado, las puntuaciones medias de dolor diario máximo fueron de 4,5/10 y 5,6/10 en los receptores de la vacuna HZ/su y de placebo, respectivamente ($P = 0,04$). Asimismo, los receptores de la vacuna HZ/su con HZ previo otorgaron unas puntuaciones globales de dolor máximo menores durante sus episodios de HZ (5,7/10 frente a 7/10; $P = 0,03$).⁵⁴ Por lo tanto, parece que la vacuna HZ/su no solo reduce el riesgo de HZ, sino también la intensidad del dolor asociado a él en los receptores de la vacuna que han sufrido previamente este trastorno.⁵⁵

En los estudios ZOE-50 y ZOE-70 se evaluó igualmente el efecto de la vacunación sobre otras complicaciones aparte de la NPH (vasculitis asociada al HZ, accidente cerebrovascular y trastornos oftálmicos, neurológicos, viscerales y diseminados). Las complicaciones más frecuentes fueron las oftalmopatías y el HZ diseminado. Entre todos los participantes de ambos estudios, 1 receptor de la vacuna HZ/su y 16 receptores de placebo sufrieron una complicación del HZ diferente a la NPH (eficacia de la vacuna, 93,7%; IC del 95%, 59,5-99,9%).⁵⁶ Por consiguiente, además de prevenir mejor el HZ, la vacuna HZ/su confiere una protección igualmente eficaz frente a las complicaciones del HZ, especialmente la NPH. La vacuna HZ/su previene las complicaciones del HZ, sobre todo el propio HZ, más que sus complicaciones, en las personas con un HZ previo. No obstante, parece que la vacuna HZ/su permite mejorar la evolución del HZ además de prevenirlo simplemente.⁵⁴

Seguridad y tolerancia de la vacuna HZ/su

La mayoría de los datos sobre la seguridad de la vacuna HZ/su proceden de los extensos estudios ZOE-50 y ZOE-70. En esos estudios, 14.548 adultos ≥ 50 años recibieron la vacuna HZ/su y 14.663 recibieron placebo salino. Se registraron todos los efectos adversos graves (EAG) observados durante el año posterior a la vacunación y los fallecimientos que se produjeron durante el período de estudio (4,1 años). Dado que la vacuna HZ/su contiene AS01_B, un adyuvante no autorizado antes, se recopilaban también los posibles trastornos de mediación inmunitaria (PTMI) que se produjeron durante el período de estudio con el objeto de valorar un posible exceso de riesgo de esos efectos como consecuencia de la estimulación inmunitaria inducida por la vacuna.

Durante el año posterior a la vacunación se observaron proporciones similares de EAG entre los receptores de la vacuna HZ/su y de placebo (10,1 y 10,4%, respectivamente). Asimismo, y durante el tiempo que duró el estudio,

las tasas de muertes (4,3 y 4,6%, respectivamente) y de PTMI (1,2 y 1,4%, respectivamente) fueron comparables en los dos grupos.⁵⁷ No se observó ninguna relación temporal entre la administración de la vacuna HZ/su y cualquiera de esos efectos. Los investigadores consideraron que un número reducido de EAG, muertes y PTMI guardó relación con la vacuna; sin embargo, esos efectos se distribuyeron equitativamente entre los grupos de la vacuna y placebo. En conjunto, esos datos parecen indicar que la vacuna HZ/su tiene un perfil de seguridad aceptable en los adultos mayores, lo que permite despejar dudas acerca de la posibilidad de que el adyuvante AS01_B pueda incrementar el riesgo de alteraciones autoinmunitarias. Se prevé realizar estudios posteriores a la autorización para vigilar mejor la seguridad de la vacuna HZ/su.

Los datos más completos sobre las reacciones asociadas a la vacuna HZ/su provienen del estudio ZOE-50. En ese estudio se registraron las reacciones locales (dolor, eritema e hinchazón en el lugar de la inyección) y los síntomas sistémicos (astenia, mialgias, cefalea, síntomas digestivos, fiebre y escalofríos) solicitados observados en 4.460 receptores de la vacuna HZ/su y en 4.466 receptores de placebo durante los 7 días posteriores a la administración de la vacuna o del placebo.⁵¹ Las reacciones en el lugar de la inyección que se produjeron fueron considerablemente más frecuentes entre los receptores de HZ/su que en los que recibieron placebo (81,5 frente a 11,9%). La reacción local más frecuente fue el dolor, percibido por el 79,1% de los receptores de la vacuna HZ/su. Asimismo, las reacciones sistémicas producidas fueron más frecuentes tras la vacunación con HZ/su, y se observaron en el 66,1% de los receptores de la vacuna y el 29,5% de los receptores del placebo; los síntomas más frecuentes fueron las mialgias y la astenia. Se observaron reacciones locales y sistémicas de grado 3 (definidas como las que impedían las actividades cotidianas normales) en el 9,5 y el 11,4% de los receptores de la vacuna HZ/su y en el 0,4 y el 2,4% de los receptores de placebo, respectivamente. Las reacciones asociadas a la vacuna fueron pasajeras, con una duración media global de 1-3 días (1-2 días para las reacciones de grado 3). A pesar de la reactogenia de la vacuna HZ/su, el cumplimiento con la segunda dosis fue muy alto (aproximadamente del 95% en ambos estudios) y comparable al de los grupos placebo, lo que parece indicar que la vacuna fue bien tolerada en términos generales.

Vacuna HZ/su en poblaciones inmunodeprimidas

Una de las ventajas de las vacunas no replicativas radica en que no presentan los problemas de seguridad de las vacunas de virus vivos en los pacientes muy inmunodeprimidos, como la posibilidad de un proceso diseminado relacionado con la vacuna (Zostavax USPI). De hecho, durante los últimos 10 años de vigilancia posterior a su comercialización se pudo demostrar que los casos de HZ diseminado en los pacientes gravemente inmunodeprimidos se debieron a la cepa vacunal; uno de los afectados padecía una neoplasia maligna hematológica y el otro estaba recibiendo fármacos

inmunodepresores.⁵⁸ Debido a ello, se desarrolló HZ/su, una vacuna de subunidades adyuvada, que se podría usar con total seguridad en poblaciones con riesgo elevado de desarrollar HZ a causa de la inmunodeficiencia.

Se ha evaluado la seguridad y la capacidad reactógena de la vacuna HZ/su en varias poblaciones inmunodeprimidas, como receptores de trasplantes de células madre autógenas, adultos infectados por el VIH, receptores de trasplantes renales y personas con neoplasias malignas hematológicas o de órganos sólidos.^{55,59-61} En ninguno de estos grupos inmunodeprimidos se apreciaron problemas de seguridad, como una posible asociación a un rechazo en los receptores de trasplantes renales. En todos los casos, el perfil reactógeno de la vacuna HZ/su fue similar al observado en los adultos mayores en los estudios ZOE-50 y ZOE-70, y no influyó en la enfermedad subyacente.

Por lo que se refiere a la posología de la vacuna HZ/su, en un primer momento se postuló que se podían necesitar tres dosis de esta vacuna para inducir respuestas inmunitarias vigorosas en las personas inmunodeprimidas, en lugar de las dos dosis empleadas en los adultos mayores. Debido a ello, en estudios de la vacuna HZ/su en adultos infectados por el VIH y en receptores de trasplantes autógenos se compararon los protocolos de dos y de tres dosis. En los adultos infectados por el VIH (número medio de linfocitos T CD4⁺, 594 células/ml al comenzar), dos dosis de vacuna HZ/su indujeron respuestas celulares y humorales específicas frente a gE comparables a las observadas en adultos mayores, y una tercera dosis proporcionó muy poca ventaja adicional.⁵⁹ En receptores de trasplantes de células madre autógenas, dos dosis de vacuna HZ/su (administradas 2 y 3 meses después del trasplante) estimularon respuestas inmunitarias celulares y humorales muy vigorosas.⁶⁰ La adición de una tercera dosis solo reforzó moderadamente las respuestas inmunitarias. Cabe destacar que las respuestas inmunitarias celulares después de dos dosis de vacuna HZ/su fueron cuando menos tan intensas como las observadas en los adultos mayores. Conviene señalar que las respuestas humorales a la vacuna HZ/su fueron menores en los receptores de trasplantes de células madre con linfoma B no hodgkiniano, debido presumiblemente a la depresión de los linfocitos B que induce el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab, que suele administrarse a estos pacientes antes del trasplante. Basándose en estos resultados, se puso en marcha un extenso estudio controlado aleatorizado para evaluar la eficacia de dos dosis de vacuna HZ/su a la hora de prevenir el HZ en los receptores de trasplantes de células madre autógenas.

Dos dosis de vacuna HZ/su indujeron también respuestas inmunitarias humorales y celulares vigorosas en los adultos con neoplasias malignas hematológicas. El porcentaje de sujetos que manifestaron una respuesta inmunitaria celular a la vacuna HZ/su (basándose en criterios preestablecidos) fue del 84%, y la intensidad media de las respuestas celulares fue similar a la observada en los adultos mayores.⁶¹ En un estudio

reducido de pacientes con neoplasias malignas de órganos sólidos, la vacuna HZ/su indujo igualmente respuestas inmunitarias celulares y humorales sustanciales, aunque la tasa de respuesta celular global y la intensidad de la respuesta fueron inferiores a las observadas en los pacientes con neoplasias malignas hematológicas.⁵⁵

En receptores de trasplantes renales (la última población inmunodeprimida en la que se ha evaluado la vacuna HZ/su hasta la fecha), la vacuna demostró nuevamente una gran capacidad inmunógena al administrar dos dosis de la misma tras los trasplantes.⁵⁵ Las tasas de respuesta inmunitaria humoral y celular fueron aproximadamente del 80 y el 70%, respectivamente, y la respuesta celular media a la vacuna HZ/su fue solo algo inferior a la observada en los adultos mayores inmunocompetentes.

Vacuna HZ/su en receptores previos de vacuna ZVL o en personas con herpes zóster previo

Treinta y ocho millones de adultos mayores estadounidenses y de otros países han sido vacunados con la vacuna ZVL.⁶² Debido al declive de la eficacia de esta vacuna con el paso del tiempo,²² corren un riesgo considerable de sufrir un HZ y pueden beneficiarse de la revacunación con la vacuna HZ/su. Para valorar la posibilidad de utilizar la vacuna HZ/su en esta población, se compararon la seguridad y la capacidad inmunógena de esa vacuna entre adultos ≥ 50 años que no habían recibido la vacuna ZVL y los que la habían recibido 5 años antes como mínimo.⁶³ La vacunación previa con la vacuna ZVL no influyó en la respuesta inmunitaria celular o humoral a la vacuna HZ/su ni en su capacidad reactógena. Por consiguiente, la vacuna HZ/su puede utilizarse para revacunar a las personas que han recibido la vacuna ZVL previamente (tal como recomienda actualmente el Advisory Committee on Immunization Practices estadounidense).

Coadministración junto con otras vacunas en personas mayores

La coadministración de la vacuna HZ/su con una vacuna cuadrivalente de virus inactivados contra la gripe estacional como parte de un estudio clínico abierto con asignación aleatoria en fase 3 en adultos ≥ 50 años resultó segura y aparentemente no interfirió en la respuesta inmunitaria a estas dos vacunas.⁶⁴ Se han llevado a cabo también estudios en adultos mayores para evaluar el efecto de la vacuna HZ/su al coadministrarla con una vacuna contra el tétanos, la difteria y la tos ferina acelular (Boostrix), y con una vacuna antineumocócica (Pneumovax 23). Todavía no se han publicado los resultados de estos estudios.

Mecanismo de acción y capacidad inmunógena de la vacuna HZ/su

Inmunidad específica contra el VVZ y respuesta a la reactivación

Los resultados obtenidos con la vacuna HZ/su pueden proporcionar también información sobre el mecanismo o los mecanismos inmunitarios que ayudan a prevenir el HZ. Las teorías en vigor sostienen que la infección latente, presente únicamente en las neuronas sensitivas, se mantiene debido a: 1) linfocitos T específicos frente al VVZ que interactúan con neuronas infectadas de forma latente para enviar las señales necesarias para mantener la latencia, o 2) la reactivación esporádica del VVZ latente, de la que cada vez existen más pruebas, que es atajada por la IC-VVZ sistémica antes de que la replicación siga adelante hasta producir un cuadro clínico (es decir, reactivación subclínica). Dado que la vacuna HZ/su estimula solo la IC específica frente a la gE y que en las neuronas infectadas de forma latente se produce un número limitado de transcritos y proteínas del VVZ, entre los que no se encuentra gE (cuando se miden durante las primeras horas después de la muerte),⁶⁵ esto parece indicar que la latencia persiste merced a la vigilancia y la rápida resolución de la reactivación esporádica del VVZ debido a la IC específica frente a la gE que induce la vacuna HZ/su (Shingrix),⁶⁵ aunque esto está por confirmar todavía.

Aunque se sabe que antes del HZ se produce un declive de la inmunidad de los linfocitos T específica frente al VVZ, no se ha podido identificar el tipo ni el grado exacto de correlato inmunitario de la protección contra el HZ. No obstante, parece que los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ son importantes a la hora de evitar una reactivación del VVZ. Por el contrario, no está tan claro el papel que desempeña la inmunidad humoral a la hora de reducir el riesgo de HZ.^{16,66-68} No obstante, un correlato de análisis de protección que se llevó a cabo en sujetos vacunados con ZVL indicaba que una cuadruplicación de los títulos de anticuerpos específicos frente al VVZ, medidos con un análisis inmunoabsorbente ligado a enzimas basado en glucoproteínas, representaba un buen correlato no mecanístico de la protección.⁶⁷

En sendos estudios de inmunidad humoral (n = 3.293) y celular (n = 466) se midieron las respuestas inmunitarias a la vacuna HZ/su en los dos subgrupos de los estudios ZOE-50 y ZOE-70. En cada uno de esos grupos se midieron los anticuerpos anti-gE séricos y los linfocitos T CD4 que expresaban ≥ 2 marcadores de activación (CD4²⁺) tras la estimulación con péptidos gE: el 97,8% de los vacunados con HZ/su y el 2% de los que recibieron el placebo manifestaron una respuesta humoral a la vacunación, definida como al menos un aumento de cuatro veces de las concentraciones de anticuerpos

anti-gE; las concentraciones medias geométricas aumentaron 39,4 veces (M1) y 8,8 veces (M36) en comparación con los valores basales en los receptores de HZ/su. Las respuestas humorales durante los 36 meses de observación fueron muy parecidas entre los participantes de 70-79 años y ≥ 80 años. En el 93,3% de los receptores de la vacuna HZ/su y en el 0% de los que recibieron placebo se detectó una respuesta de linfocitos T CD4⁺ específica frente a gE. Las frecuencias medias de linfocitos T CD4²⁺ se multiplicaron por 24,6 (M1) y por 7,9 (M36) en relación con los valores basales en los receptores de la vacuna HZ/su. Las frecuencias medias de linfocitos T CD4²⁺ se mantuvieron $> 5,6$ por encima de los valores basales en todos los grupos de edades durante los 3 años posteriores a la vacunación. Aunque tras la vacunación las frecuencias de linfocitos T CD4²⁺ aumentaron más en los receptores de la vacuna HZ/su ≥ 70 años que en los < 70 años, las frecuencias medias siguieron siendo muy elevadas en relación con los valores basales en todos los momentos del estudio. En un primer momento disminuyeron durante el primer año, pero después se estabilizaron. La proporción de linfocitos T CD4 que expresaban los cuatro marcadores de activación aumentó con el paso del tiempo en todos los grupos de edades durante un período de 4 años.⁶⁹

Utilizando pruebas de sensibilidad se han podido detectar respuestas de linfocitos T CD8 frente a la vacuna (Weinberg et al. Clin Invest 2018 [en prensa]). Debido a los pocos casos de HZ entre los receptores de la vacuna HZ/su observados en los estudios ZOE-50 y ZOE-70 y al modesto número de sujetos que contribuyen a los datos sobre linfocitos T CD4 en esos estudios por algunas limitaciones prácticas, no es posible definir ningún correlato inmunitario cuantitativo exacto de protección. No obstante, los futuros análisis de la capacidad inmunógena de la vacuna HZ/su en esos casos individuales serán de enorme interés científico, ya que nos permitirán explicar cómo una respuesta inmunitaria intensa, pero muy enfocada (dirigida contra un único antígeno del VVZ), puede inducir una protección vigorosa frente al HZ con independencia de la edad.⁷⁰

El hallazgo más importante de los estudios en fases 1/2 y 3 sobre la vacuna HZ/su es que la combinación de una sola proteína vírica con un adyuvante suele conferir una protección muy acentuada frente al HZ. Parece que la gE del VVZ constituye un inmunógeno excelente que puede inducir tanto la síntesis de anticuerpos neutralizantes como una respuesta de los linfocitos T CD4. El sistema adyuvante AS01_B permitió amplificar considerablemente las respuestas inmunitarias específicas frente a gE a la vacuna HZ/su en las personas mayores y en los pacientes inmunodeprimidos.^{46,71,72} En los estudios en fase 1/2, la combinación de gE y AS01_B estimuló respuestas inmunitarias humorales y de linfocitos T CD4⁺ específicos frente a gE más intensas que las inducidas por gE sin AS01_B o con cantidades inferiores de los inmunoestimulantes MPL y QS-21.^{46,49,72}

El MPL, presente en los adyuvantes AS01_B y AS04, estimula la síntesis de TLR4 en las células presentadoras de antígenos. No se conoce bien el

mecanismo de acción de QS-21, presente en AS01_B, pero no en AS04. En los ratones, QS-21 estimula los inflammasomas en las células de inmunidad innata, probablemente primero en el músculo inyectado, pero con total certeza posteriormente, una vez que entra en contacto con los macrófagos periféricos en los ganglios linfáticos de drenaje. Esto tiene un efecto estimulador en niveles inferiores sobre las células dendríticas que derivan de los monocitos y las células dendríticas de los ganglios linfáticos residentes que presentan la gE a los linfocitos T mediante la liberación de interferón γ (IFN- γ).^{71,73} Por otra parte, en modelos humanos y animales, AS01_B ha estimulado la liberación de IFN- γ por los linfocitos T CD8 y las células citolíticas naturales (NK, *natural killer*).⁷⁴ Esta citocina es un componente antivírico esencial de la respuesta inmunitaria a las infecciones víricas en general. Por consiguiente, es probable que QS-21 contribuya a la enorme eficacia de las combinaciones de proteína vírica individual/adyuvante frente al HZ, mientras que una vacuna parecida contra el herpes genital primario adyuvada con AS04 (que no contiene QS-21) ha mostrado una eficacia limitada. Ambos son trastornos causados por virus del herpes que tienen una patogenia similar. No obstante, el HZ es un trastorno de reactivación y es más fácil de prevenir que el herpes genital inicial, para el que hay que inducir respuestas inmunitarias indiferenciadas.

Parece que la vacuna HZ/su es capaz de obviar la inmunosenescencia, como demuestra el hecho de que la vacuna mantuvo una gran eficacia en los sujetos mayores de 80 años en los estudios ZOE-50 y ZOE-70, unido a un declive mínimo de la capacidad inmunógena con la edad observado en estudios en fase 1/2.^{49,75,76}

Relación coste-eficacia de las vacunas ZVL y HZ/su

En el cálculo de la relación coste-eficacia de estas dos vacunas participaron equipos formados por sus fabricantes, los CDC e investigadores independientes.⁷⁷ El 25 de octubre de 2017, el Advisory Committee on Immunization Practices estadounidense revisó sus análisis (<http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2017-10.html>).

Ambos fabricantes utilizaron cocientes de coste-eficacia (CCE), definidos como $\text{costes de vacunación} - \text{costes de no vacunación} / \text{resultados con la vacunación} - \text{resultados sin vacunación} = \text{cambios en costes} / \text{cambio en resultados} = \text{dólares/año de vida ajustado por calidad (AVAC)}$. Se calcularon estos valores para las siguientes comparaciones: vacuna HZ/su frente a ninguna vacuna; vacuna ZVL frente a ninguna vacuna; y vacuna HZ/su frente a vacuna ZVL.

En el caso de vacuna HZ/su frente a ninguna vacuna, el coste por caso base por AVAC ganado fue de 12.000 dólares y de 107.000 dólares, dependiendo del fabricante. En el caso de vacuna ZVL frente a ninguna vacuna, los CCE por caso base fueron de 120.000 dólares y de 83.000 dólares por AVAC ganado, dependiendo del fabricante. Según el modelo de los CDC, los resultados fueron de 19.000 dólares y de 80.000 dólares por AVAC para HZ/su y Zostavax, respectivamente, mientras que Le et al. calcularon 30.000 dólares y 67.000 dólares por AVAC para HZ/su y Zostavax, respectivamente. Por lo que se refiere a la comparación de la vacuna HZ/su frente a la vacuna ZVL, los dos últimos modelos mostraron la superioridad de HZ/su sobre ZVL (caso base).

Los resultados variaron en función de la edad en el momento de la vacunación y fueron sensibles a los cálculos de la duración de la eficacia vacunal, la incidencia de HZ, la NPH y su coste por episodio. Las diferencias entre los modelos reflejaban distintas asunciones en relación con estas variables además del uso de dos vacunas y los costes vacunales. Todos estos datos pueden variar de unos países a otros.

En EE. UU., Canadá, Europa y Japón se autorizó en 2017 el uso de la vacuna HZ/su en las personas mayores de 50 años.

Importancia de la eficacia de la vacuna HZ/su en las personas mayores

La enorme eficacia de la vacuna HZ/su parece indicar que se podrían combinar uno o varios antígenos diana con los adyuvantes pertinentes y extender su uso a vacunas profilácticas o terapéuticas para trastornos como el herpes genital causados por un microorganismo patógeno parecido y también para mejorar la eficacia limitada de otras vacunas, como la de la gripe o la antineumocócica, en las personas mayores.

Temas futuros

1. Los estudios comparativos entre vacunas de virus vivos y vacunas recombinantes se limitarán a la capacidad inmunógena y reactógena. Actualmente se está analizando un estudio a este respecto.
2. ¿Cuánto durará la protección conferida por la vacuna HZ/su si tenemos en cuenta que los estudios de capacidad inmunógena en fase 1/2 demuestran que la inmunidad de los linfocitos T CD4⁺ con especificidad frente a la gE del VVZ persiste durante 9 años?^{29,78}
3. ¿Los estudios de eficacia permitirán validar los resultados de los estudios controlados?
4. ¿Cuáles son las probabilidades de cumplimiento con un régimen de dos dosis de vacuna HZ/su en el «mundo real»?
5. ¿La vacuna HZ/su resultará eficaz en pacientes gravemente inmunodeprimidos en los que está contraindicada la vacuna de virus vivos? Pronto dispondremos de datos del estudio en fase 3 sobre este aspecto.
6. ¿Qué eficacia tiene una sola dosis de vacuna HZ/su? ¿Existe alguna circunstancia en la que debería omitirse una segunda dosis de la vacuna?
7. ¿Es posible establecer correlatos inmunitarios de protección exactos, extrapolando los datos del estudio ZOE-50 que se publicarán dentro de poco?

Bibliografía

1. Cohen JI. Clinical practice: herpes zoster. *N Engl J Med*. 2013;369:255–263.
2. Kawai K, Yawn BP, Wollan P, Harpaz R. Increasing incidence of herpes zoster over a 60-year period from a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2016;63:221–226.
3. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:1341–1349.
4. Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med*. 2014;371:1526–1533.
5. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplege A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med*. 2010;8:37.
6. Mitchell BM, Bloom DC, Cohrs RJ, Gilden DH, Kennedy PG. Herpes simplex virus-1 and varicella-zoster virus latency in ganglia. *J Neurovirol*. 2003;9:194–204.
7. Levin MJ, Cai GY, Manchak MD, Pizer LI. Varicella-zoster virus DNA in cells isolated from human trigeminal ganglia. *J Virol*. 2003;77:6979–6987.
8. Ljungman P, Lonnqvist B, Gahrton G, Ringden O, Sundqvist VA, Wahren B. Clinical and subclinical reactivations of varicella-zoster virus in immunocompromised patients. *J Infect Dis*. 1986;153:840–847.
9. Wilson A, Sharp M, Koropchak CM, Ting SF, Arvin AM. Subclinical varicella-zoster virus viremia, herpes zoster, and T lymphocyte immunity to varicella-zoster viral antigens after bone marrow transplantation. *J Infect Dis*. 1992;165:119–126.
10. Good RA, Zak SJ. Disturbances in gamma globulin synthesis as experiments of nature. *Pediatrics*. 1956;18:109–149.
11. Hata A, Asanuma H, Rinki M, et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med*. 2002;347:26–34.
12. Redman RL, Nader S, Zerboni L, et al. Early reconstitution of immunity and decreased severity of herpes zoster in bone marrow transplant recipients immunized with inactivated

- varicella vaccine. *J Infect Dis*. 1997;176:578–585.
13. Burke BL, Steele RW, Beard OW, Wood JS, Cain TD, Marmer DJ. Immune responses to varicella-zoster in the aged. *Arch Inter Med*. 1982;142:291–293.
 14. Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in the elderly. *Neurology*. 1980;30:582–587.
 15. Weinberg A, Lazar AA, Zerbe GO, et al. Influence of age and nature of primary infection on varicella-zoster virus-specific cell-mediated immune responses. *J Infect Dis*. 2010;201:1024–1030.
 16. Steain M, Sutherland JP, Rodriguez M, Cunningham AL, Slobedman B, Abendroth A. Analysis of T Cell responses during active varicella zoster virus reactivation in human ganglia. *J Virol*. 2013;.
 17. Ku CC, Besser J, Abendroth A, Grose C, Arvin AM. Varicella-Zoster virus pathogenesis and immunobiology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. *J Virol*. 2005;79:2651–2658.
 18. Gershon AA, Gershon MD. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:728–743.
 19. Levin MJ. Use of varicella vaccines to prevent herpes zoster in older individuals. *Arch Virol Suppl*. 2001: 151–160.
 20. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271–2284.
 21. Schmader KE, Johnson GR, Saddier P, et al. Effect of a zoster vaccine on herpes zoster-related interference with functional status and health-related quality of life measures in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1634–1641.
 22. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015;60:900–909.
 23. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, et al. Long-term effectiveness of the live zoster vaccine in preventing shingles: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2018;187:161–169.
 24. Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis*. 2008;197:825–835.
 25. Schmader KE, Levin MJ, Gnann Jr JW, et al. Efficacy, safety,

- and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012;54:922–928.
26. Levin MJ, Schmader KE, Gnann JW, et al. Varicella-zoster virus-specific antibody responses in 50-59-year-old recipients of zoster vaccine. *J Infect Dis*. 2013;208:1386–1390.
 27. Gilbert PB, Gabriel EE, Miao X, et al. fold rise in antibody titers by measured by glycoprotein-based enzyme-linked immunosorbent assay is an excellent correlate of protection for a herpes zoster vaccine, demonstrated via the vaccine efficacy curve. *J Infect Dis*. 2014;.
 28. Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *Jama*. 2011;305:160–166.
 29. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, et al. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged ≥ 60 years. *J Infect Dis*. 2016;213:1872–1875.
 30. Tseng HF, Tartof S, Harpaz R, et al. Vaccination against zoster remains effective in older adults who later undergo chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 2014;59:913–919.
 31. Diaz C, Dentico P, Gonzalez R, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a two-dose regimen of high-titer varicella vaccine in subjects ≥ 13 years of age. *Vaccine*. 2006;24:6875–6885.
 32. Vermeulen JN, Lange JM, Tyring SK, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity after 1 and 2 doses of zoster vaccine in healthy adults ≥ 60 years of age. *Vaccine*. 2012;30:904–910.
 33. Beals CR, Railkar RA, Schaeffer AK, et al. Immune response and reactogenicity of intradermal administration versus subcutaneous administration of varicella-zoster virus vaccine: an exploratory, randomised, partly blinded trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:915–922.
 34. Levin MJ, Schmader KE, Pang L, et al. Cellular and humoral responses to a second dose of herpes zoster vaccine administered 10 years after the first dose among older adults. *J Infect Dis*. 2016;213:14–22.
 35. Weinberg A, Levin M, Schmader K, et al. *Varicella Zoster Virus (VZV) Cell-mediated Immunity 3 Years after the Administration of Zoster Vaccine to Septuagenarians Immunized 10 Years Previously*. Poster #I715. Session: ID Week, New Orleans, LA; 10/27/2016; 2016.

36. Eberhardson M, Hall S, Papp KA, et al. Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with autoimmune disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1174–1182.
37. Mullane KM, Winston DJ, Wertheim MS, et al. Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZVHT) in immunocompromised adults. *J Infect Dis*. 2013;208:1375–1385.
38. Winston DJ, Mullane KM, Boeckh MJ, et al. A Phase III, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, Efficacy, and Immunogenicity of Inactivated VzV Vaccine (ZVIN) in Recipients of Autologous Hematopoietic Cell Transplants (Auto-HCTs). Abstract #6. In: BMT Tandem Meetings. (Orlando, FL).
39. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, et al. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis*. 2012;206:1280–1290.
40. Grose C. Glycoproteins encoded by varicella-zoster virus: biosynthesis, phosphorylation, and intracellular trafficking. *Annu Rev Microbiol*. 1990;44:59–80.
41. Mallory S, Sommer M, Arvin AM. Mutational analysis of the role of glycoprotein I in varicella-zoster virus replication and its effects on glycoprotein E conformation and trafficking. *J Virol*. 1997;71:8279–8288.
42. Bergen RE, Sharp M, Sanchez A, Judd AK, Arvin AM. Human T cells recognize multiple epitopes of an immediate early/tegument protein (IE62) and glycoprotein I of varicella zoster virus. *Viral Immunol*. 1991;4:151–166.
43. Brunell PA, Novelli VM, Keller PM, Ellis RW. Antibodies to the three major glycoproteins of varicella-zoster virus: search for the relevant host immune response. *J Infect Dis*. 1987;156:430–435.
44. Fowler WJ, Garcia-Valcarcel M, Hill-Perkins MS, et al. Identification of immunodominant regions and linear B cell epitopes of the gE envelope protein of varicella-zoster virus. *Virology*. 1995;214:531–540.
45. Malavige GN, Jones L, Black AP, Ogg GS. Varicella zoster virus glycoprotein E-specific CD4+ T cells show evidence of

- recent activation and effector differentiation, consistent with frequent exposure to replicative cycle antigens in healthy immune donors. *Clin Exp Immunol*. 2008;152:522–531.
46. Dendouga N, Fochesato M, Lockman L, Mossman S, Giannini SL. Cell-mediated immune responses to a varicella-zoster virus glycoprotein E vaccine using both a TLR agonist and QS21 in mice. *Vaccine*. 2012;30:3126–3135.
 47. Garçon N, Van Mechelen M. Recent clinical experience with vaccines using MPL- and QS-21-containing adjuvant systems. *Exp Rev Vaccines*. 2011;10:471–486.
 48. Chlibek R, Bayas JM, Collins H, et al. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults ≥ 50 years of age. *J Infect Dis*. 2013;208:1953–1961.
 49. Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, et al. Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. *Vaccine*. 2014;32:1745–1753.
 50. Lal H, Zahaf T, Heineman TC. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella zoster virus subunit candidate vaccine (HZ/su): a phase-I, open-label study in Japanese adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:1425–1429.
 51. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372:2087–2096.
 52. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med*. 2016;375:1019–1032.
 53. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1320–1328.
 54. Dea C. *Quality-of-Life Impact of an Investigational Subunit-adjuvanted Herpes Zoster Vaccine in Adults ≥ 50 Years of Age*; 2016.
 55. Vink P. Immunogenicity and safety of a candidate subunit adjuvanted herpes zoster vaccine (HZ/su) in adults post renal transplant: a phase III randomized clinical trial. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4: S417-S.

56. Kovac M, Lal H, Cunningham AL, et al. Complications of herpes zoster in immunocompetent older adults: incidence in vaccine and placebo groups in two large phase 3 trials. *Vaccine*. 2018: In press.
57. López-Fauqued ea M. *Results of a Safety Pooled Analysis of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in More than 14,500 Participants Aged 50 Years or Older*; 2017.
58. Willis ED, Woodward M, Brown E, et al. Herpes zoster vaccine live: a 10 year review of post-marketing safety experience. *Vaccine*. 2017;35:7231–7239.
59. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 2015;211:1279–1287.
60. Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2014;124:2921–2929.
61. Oostvogels L. *Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Candidate Vaccine in Adults with Hematologic Malignancies: A Phase III, Randomized Clinical Trial*; 2017.(Poster Abstract Session: Herpes Zoster Vaccine.).
62. Zhang D, Johnson K, Newransky C, Acosta CJ. Herpes zoster vaccine coverage in older adults in the U.S, 2007-2013. *Am J Prevent Med*. 2017;52:e17–e23.
63. Grunning K, Campora L, Douha M, et al. Immunogenicity and safety of the HZ/su adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in adults previously vaccinated with a live-attenuated herpes zoster vaccine. *J Infect Dis*. 2017;.
64. Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine co-administered with seasonal influenza vaccine in adults aged 50 years and older. *J Infect Dis*. 2017;.
65. Kennedy PG, Rovnak J, Badani H, Cohrs RJ. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J General Virol*. 2015;96:1581–1602.
66. Arvin AM. Humoral and cellular immunity to varicella-zoster virus: an overview. *J Infect Dis*. 2008;197(suppl 2):S58–S60.
67. Gilbert PB, Gabriel EE, Miao X, et al. Fold rise in antibody

- titers by measured by glycoprotein-based enzyme-linked immunosorbent assay is an excellent correlate of protection for a herpes zoster vaccine, demonstrated via the vaccine efficacy curve. *J Infect Dis.* 2014;210:1573–1581.
68. Gowrishankar K, Steain M, Cunningham AL, et al. Characterization of the host immune response in human Ganglia after herpes zoster. *J Virol.* 2010;84:8861–8870.
 69. Cunningham AL, Heineman TC, Lal H, et al. Immune responses to a recombinant glycoprotein E herpes zoster vaccine in adults aged $\geq$ 50 years. *J Infect Dis.* 2018;.
 70. Leroux-Roels G, Marchant A, Levy J, et al. Impact of adjuvants on CD4(+) T cell and B cell responses to a protein antigen vaccine: results from a phase II, randomized, multicenter trial. *Clin Immunol.* 2016;169:16–27.
 71. Didierlaurent AM, Collignon C, Bourguignon P, et al. Enhancement of adaptive immunity by the human vaccine adjuvant AS01 depends on activated dendritic cells. *J Immunol.* 2014;193:1920–1930.
 72. Vandepapeliere P, Horsmans Y, Moris P, et al. Vaccine adjuvant systems containing monophosphoryl lipid A and QS21 induce strong and persistent humoral and T cell responses against hepatitis B surface antigen in healthy adult volunteers. *Vaccine.* 2008;26:1375–1386.
 73. Didierlaurent AM, Laupeze B, Di Pasquale A, Hergli N, Collignon C, Garcon N. Adjuvant system AS01: helping to overcome the challenges of modern vaccines. *Exp Rev Vaccine.* 2017;16:55–63.
 74. Coccia M, Collignon C, Hervé C, et al. Cell d molecular synergy in AS01-adjuvanted vaccines results in an early IFN γ response promoting vaccine immunogenicity. *NPJ Vaccine.* 2017; 2.
 75. Dorrington MG, Bowdish DM. Immunosenescence and novel vaccination strategies for the elderly. *Front Immunol.* 2013;4:171.
 76. Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol.* 2004;5:133–139.
 77. Le P, Rothberg MB. Cost-effectiveness of the adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *JAMA Intern Med.* 2018;178:248–258.
 78. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, et al. *Effectiveness of Live Zoster*

Vaccine in Preventing Postherpetic Neuralgia. Abstract #128. In: IDWeek; 2016.(New Orleans).

CAPÍTULO 5

Vacunas frente al virus del Zika: situación actual

Richard B. Kennedy, PhD

Inna G. Ovsyannikova, PhD

Pritish K. Tosh, MD, FIDSA, FACP

Gregory A. Poland, MD, FIDSA, MACP, FRCP (London)

Historia y epidemiología del virus del Zika

La infección por el virus del Zika (VZIK) se detectó por primera vez en 1947 y fue declarada emergencia de salud pública internacional a principios de 2016.¹ La picadura de los mosquitos *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus* constituye la principal vía de propagación de la infección por el VZIK, que da lugar a malformaciones y problemas neurológicos congénitos. La continua expansión de la distribución global de las infecciones endémicas hace precisa la obtención de una vacuna segura y eficaz que proteja frente a la infección por el VZIK.

El VZIK se detectó por primera vez en 1947 en un mono Rhesus en el bosque Zika en Uganda, en el marco un programa de vigilancia epidemiológica de la fiebre amarilla.² La inyección de sangre del mono febril en ratones albinos suizos hizo que estos sufrieran la enfermedad; de sus encéfalos se extrajo un microorganismo transmisible y filtrable desconocido hasta ese momento. Posteriormente se aisló este mismo virus en mosquitos capturados en la misma zona, y se le dio el nombre de virus del Zika. A partir de ese momento, y durante varias décadas, el VZIK fue solamente un flavivirus que suscitó poco interés entre los investigadores y sin ningún papel bien definido en las enfermedades humanas.

En 2007 se produjo un brote de fiebre exantemática por la infección por el VZIK en la isla de Yap en el Pacífico Sur, con 49 casos confirmados y 59 probables; los estudios epidemiológicos llevados a cabo en las familias de los pacientes revelaron que casi las tres cuartas partes de los sujetos investigados poseían anticuerpos compatibles con una infección previa por el VZIK.³ En 2013 se produjo un brote aún mayor en la Polinesia francesa, con 300 casos confirmados y 19.000 sospechosos. En esta ocasión se observó por vez primera su asociación a un incremento de la incidencia de casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB).^{4,5} A lo largo de 2015 se sucedieron brotes esporádicos, y se detectaron en Brasil por primera vez casos de microcefalia entre niños nacidos de madres que habían padecido la infección por el VZIK durante el embarazo.⁶ En la primavera de 2016, el VZIK ya había adquirido carácter endémico en Brasil y otras zonas de América del Sur y Central. En 2017 había ya 48 países en el hemisferio occidental en los que se había detectado la transmisión del VZIK en seres humanos, y el virus se había hecho endémico en extensas regiones de América, África Central, el Sudeste Asiático y el Pacífico Sur.⁷⁻¹⁰ Además, se registraron también pequeños brotes esporádicos en zonas de Florida y Texas, aunque en estos emplazamientos no se ha descrito la transmisión sostenida del virus.

Enfermedad por el virus del Zika

El VZIK subsiste en su reservorio natural, los primates no humanos, a través del ciclo selvático, en el que el virus se transmite de un primate a otro mediante un mosquito que actúa como vector.¹¹ Los ciclos de transmisión urbana a los seres humanos se inician al infectarse una persona debido a la picadura de un mosquito del reservorio zoonótico; la transmisión entre seres humanos se produce principalmente mediante picaduras de hembras infectadas de *Aedes aegypti* o, con menor frecuencia, de otros mosquitos, como *Aedes albopictus*.¹² Es menos frecuente la transmisión intrauterina del VZIK por madres infectadas durante el embarazo, así como por vía sexual, por transfusiones o a través de otros líquidos, como el semen o las secreciones vaginales.^{13,14} Aunque la viremia por el VZIK suele persistir menos de 1 semana, el virus puede aparecer en el semen durante más de 1 mes, incluso en sujetos asintomáticos, debido a lo cual sigue existiendo riesgo de transmisión del VZIK, aunque el sujeto infectado haya abandonado hace tiempo la región endémica.^{15,16}

El período de incubación es de 3-10 días, y la enfermedad es asintomática en el 80% de los sujetos infectados.^{3,12} El 97% de las personas infectadas sintomáticas presentan un exantema maculopapular; otros síntomas frecuentes son artralgias, mialgias, cefaleas y conjuntivitis. En los pacientes con una enfermedad sintomática, la enfermedad suele ser autolimitada, y los síntomas desaparecen normalmente en menos de 1 semana; no obstante, la infección por el VZIK se ha convertido en un problema de salud pública importante, ya que se ha comprobado que puede originar microcefalia y otras malformaciones congénitas en niños cuya madre se haya infectado durante el embarazo, así como debido a la gran persistencia del virus en el semen. Aunque la asociación a malformaciones congénitas se sospechó desde que se detectaron los primeros brotes, en la actualidad se dispone de datos anatomopatológicos y epidemiológicos que no dejan lugar a dudas sobre su existencia.¹⁷⁻²¹ Datos obtenidos en EE. UU. ponen de manifiesto que el riesgo de síndrome congénito por VZIK en mujeres embarazadas con infección demostrada mediante pruebas analíticas es del 5%; el riesgo es máximo (15%) cuando la infección se produce durante el primer trimestre del embarazo.²² Además del síndrome congénito por el VZIK, datos epidemiológicos obtenidos en siete países de América Central y del Sur indican que, tras un brote de la enfermedad, se produce un aumento de la incidencia de SGB de entre 2 y 10 veces por encima del nivel basal.²³ Se han descrito además otras complicaciones neurológicas de la infección por el VZIK, como encefalitis, mielitis transversa y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.²⁴

Medidas de salud pública

En la actualidad se están adoptando medidas de salud pública encaminadas a prevenir la infección por el VZIK y sus complicaciones.²⁵ Se recomienda a las mujeres embarazadas que no viajen a zonas endémicas ni mantengan relaciones sexuales sin barreras de protección con parejas que hayan visitado estas zonas. También se recomienda, tras el retorno desde una región endémica, esperar 8 semanas en el caso de las mujeres y 6 meses en el de los hombres antes de intentar la concepción. También se recomienda a los que viven en zonas endémicas o que han de viajar a ellas vestir prendas de manga larga y pantalones que cubran completamente las piernas, utilizar repelente de insectos en las zonas corporales expuestas y acondicionar al máximo posible las viviendas, impidiendo que el agua se estanque en sus proximidades, un entorno en el que los mosquitos se reproducen con facilidad. También se están adoptando otras medidas para reducir la proliferación de mosquitos infectados por el VZIK. Finalmente, los sujetos procedentes de regiones endémicas deben seguir utilizando repelente de insectos durante al menos 3 semanas.^{25,26}

Los viajeros sintomáticos procedentes de zonas en las que el VZIK es endémico deben someterse a una detección de ácidos nucleicos (DAN) del VZIK si la exposición se ha producido en las últimas 2 semanas, o a pruebas serológicas de detección de IgM si han transcurrido más de 2 semanas desde la exposición.²⁷ En todas las revisiones médicas de mujeres embarazadas se debe comprobar si ellas o sus parejas sexuales han viajado a regiones endémicas.²⁷ Todas las que hayan podido estar expuestas en las últimas 8 semanas, así como las que tengan como pareja sexual a un hombre que haya viajado a una región endémica en los últimos 6 meses, deben someterse a pruebas de detección del VZIK mediante DAN o pruebas serológicas, independientemente de que presenten o no síntomas, y se debe realizar una ecografía para descartar la presencia de microcefalia en el feto en desarrollo.²⁷ Además, se debe ofrecer a todas las mujeres con DAN o pruebas serológicas positivas, o con anomalías ecográficas, la posibilidad de someterse a amniocentesis para la detección del VZIK.²⁷

Aunque es probable que si se siguen estas recomendaciones se reduzca el riesgo de infección por el VZIK en las regiones no endémicas, y, por consiguiente, los riesgos asociados a dicha infección, la distribución de los mosquitos capaces de portar el VZIK es muy amplia y va en aumento; por otra parte, son necesarias medidas adicionales para proteger a las personas que viven en regiones en las que el VZIK es endémico.²⁸ Los programas para el control de los mosquitos como única medida de prevención para frenar la expansión del VZIK pueden carecer de eficacia y dar lugar a efectos colaterales indeseables.^{29,30} La naturaleza asintomática de la mayoría de las infecciones por el VZIK complica aún más la cuestión, y hace que el

desarrollo de fármacos antivíricos no sirva como estrategia única para reducir las complicaciones al mínimo. Por todo ello, la solución más atractiva para frenar la expansión del VZIK antes de que los brotes actuales adquieran naturaleza pandémica es el rápido desarrollo de vacunas seguras y eficaces.²⁹ Generalmente, la infección natural por el VZIK confiere inmunidad, aunque también acarrea riesgos (p. ej., SGB). Esto indica que el desarrollo de una vacuna protectora es viable, aunque se debe actuar con precaución para evitar el riesgo de SGB provocado por la vacunación; en la actualidad se investigan varias estrategias de vacunación.³¹

Aspectos inmunológicos de la infección por el virus del Zika

Nuestros conocimientos actuales sobre la biología del VZIK y las respuestas inmunitarias a su infección en los seres humanos son fragmentarios y confusos. El VZIK es un virus con ARN monocatenario cuyo genoma codifica una poliproteína que es escindida por proteasas víricas y del anfitrión, y da lugar a tres proteínas estructurales (C, prM/M y Env) y a siete proteínas no estructurales (NS).³² Los mosquitos *Aedes* depositan el virus en la epidermis y en la dermis del anfitrión al que pican. Existen varios receptores y factores de adhesión que intervienen en el proceso infeccioso, entre los que se encuentran DC-SIGN/CD209 y miembros de las familias TAM (AXL) y TIM.^{33,34} AXL y su ligando GAS6 (una proteína celular relacionada con el crecimiento y la supervivencia de la célula) desempeñan un papel esencial en la penetración del VZIK y en la modulación de las respuestas inmunitarias innatas en células gliales humanas.³⁴ En concreto, los complejos VZIK-GAS6 activan la molécula transmisora de señales AXL que promueve la penetración del VZIK mediante una endocitosis mediada por clatrina, atenuando además la inmunidad innata. Una vez que el VZIK consigue penetrar en los queratinocitos epidérmicos, los fibroblastos dérmicos y las células dendríticas inmaduras, induce la expresión de receptores de reconocimiento de microorganismos patógenos, de otros genes relacionados con la inmunidad innata (como *TLR3*, *RIG-I* y *MDA-5*) que, a continuación, inducen la expresión de interferones (IFN) de tipos I y II, de genes inducibles por IFN (como *OAS2*, *MX-1* y *ISG-15*) y de genes que codifican citocinas inflamatorias. En este sentido, se han descrito efectos antivíricos de los IFN tanto de tipo I como de tipo II, que protegen frente a la infección por el VZIK. Concretamente, se ha demostrado que las respuestas de IFN de tipo I que se caracterizan por un incremento de la expresión del gen del IFN- β desempeñan un papel importante en la regulación y el control de la infección por el VZIK en los ratones.³⁵ Asimismo, se ha demostrado que la proteína NS5 del VZIK se une e inhibe la STAT2 humana, lo que conlleva la supresión de las señales del IFN de tipo I y promueve la propagación del virus.³⁶

Aunque el título de anticuerpos (Ac) guarda relación con la protección frente al VZIK (p. ej., título de respuesta de Ac), no se sabe con certeza a partir de qué título existe protección frente al virus. En recientes estudios llevados a cabo con macacos Rhesus se ha señalado que un título de Ac de 1:10 en la prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT50) puede ser indicativo de protección.^{37,38} La infección por el VZIK induce potentes respuestas inmunitarias adaptativas tanto humorales (Ac neutralizantes IgG e IgM) como de linfocitos T polifuncionales (CD4⁺ y CD8⁺), que son esenciales para la supresión de la infección vírica. Se ha demostrado que la inmunidad

humoral desempeña una función fundamental en la protección frente al VZIK tanto en los monos Rhesus como en los ratones.³⁹⁻⁴³ Los estudios llevados a cabo en sujetos con una enfermedad por la infección por el VZIK revelan la presencia de Ac neutralizantes IgG e IgM; no obstante, estos Ac solo confieren protección parcial en los ratones frente al VZIK mortal y presentan reactividad cruzada con Ac frente a otros flavivirus, concretamente los virus del dengue (VDEN) y de la fiebre amarilla (VFA).³ La infección o vacunación previa con otros flavivirus también puede condicionar la gravedad de la enfermedad por el VZIK, o viceversa, aunque se dispone todavía de pocos datos en relación con esta cuestión.

Se han publicado resultados prometedores sobre el desarrollo de vacunas frente al VZIK capaces de inducir respuestas inmunitarias protectoras tanto en ratones como en primates no humanos.^{39,42,44,45} En un estudio con ratones, una vacuna de ADN de prM-Env plasmídica indujo Ac específicos anti-VZIK y confirió protección frente a la infección o el desarrollo de la enfermedad tras una única vacunación.⁴² En este estudio se demostró que, tras la administración de la vacuna de ADN de prM-Env plasmídica, los títulos de Ac específicos frente a la glucoproteína Env del VZIK obtenidos se pueden considerar indicativos de protección. Como Env es necesaria para que el virus se adhiera a las células, penetre en ellas y se replique, puede ser una diana útil para el desarrollo de una vacuna.⁴⁶ Es destacable el hecho de que, en el caso de otros flavivirus, como el VFA, el virus de la encefalitis japonesa (VEJ) y los virus de las encefalitis transmitidas por garrapatas, se ha mostrado que los Ac neutralizantes anti-Env son eficaces para las vacunas protectoras. Además, hay datos que avalan que la inmunidad inducida por otra proteína del VZIK (MR766) puede proporcionar respuestas inmunitarias cruzadas frente a varias cepas del VZIK en un modelo de macaco Rhesus.³⁷

Hasta la fecha, se sabe relativamente poco sobre las respuestas de los linfocitos B y T frente al VZIK. Se han relacionado epítomos de linfocitos B frente al VZIK con diversas proteínas víricas, como Env, la precursora membranosa (prM) y varias NS.^{41,47,48} Entre estas proteínas NS se encuentra la glucoproteína NS1 (~48 kDa), un factor de virulencia multifuncional asociado a la membrana y bien conservado; se ha indicado que podría desempeñar algún papel en la replicación vírica, la evasión a la respuesta inmunitaria y el reconocimiento de Ac.⁴⁹ Se ha demostrado que la similitud de secuencias entre las proteínas NS1 del VZIK y el VDEN, flavivirus estrechamente relacionados entre sí, es de alrededor del 55%.⁴¹ La reactividad cruzada entre los Ac frente al VZIK y el VDEN dificulta el diagnóstico serológico de la infección por VZIK. Sin embargo, la presencia previa de Ac específicos frente al VDEN o el VFA no confiere protección cruzada frente a la enfermedad por el VZIK, y estos Ac no neutralizan el virus. También se ha observado que los Ac específicos anti-VDEN de sujetos infectados previamente con el VDEN pueden promover la replicación del VZIK y la infección a través de una vía de amplificación dependiente de anticuerpos

(ADA), lo que puede conducir a un síndrome con un shock mortal.^{50,51} En una vacuna preparada con ARN modificado de la proteína prM-E del VZIK, que se unió a nanopartículas lipídicas (NPL), se introdujeron mutaciones en el epítipo del bucle de fusión de la proteína Env, muy bien conservado, lo que redujo la producción de Ac amplificadores del dengue tanto en cultivos celulares como en ratones, reducción que no se observó cuando se usó el bucle de fusión sin mutaciones.⁵² Es preciso ahondar en el conocimiento de las interacciones entre las infecciones por el VDEN y por el VZIK para el diseño de vacunas, así como para el diseño de estrategias para luchar contra estas infecciones, especialmente en las regiones en que las dos son frecuentes.

Así como se ha demostrado la importancia de las respuestas de Ac en la protección frente a la infección por el VZIK en modelos animales,^{41,42,53} también se ha constatado con claridad la existencia de efectos protectores mediados por linfocitos T.⁵⁴ La actividad de los linfocitos T contribuye a la protección y a la eliminación del virus en otros tipos de flavivirus, como el virus del Nilo occidental (VNO) y el VDEN.^{55,56} En un reciente estudio, Ngoni et al. han observado que la transferencia adoptiva de linfocitos T CD8⁺ específicas frente al VZIK reduce la carga vírica, mientras que los ratones desprovistos de CD8 (H-2^b) muestran una mayor mortalidad, lo que confirma la importancia de la actividad de los linfocitos T en el control de la replicación del VZIK.⁵⁴ Estos autores demostraron que la infección por el VZIK induce en los ratones enérgicas respuestas de linfocitos T CD8⁺ dirigidas a las proteínas prM, Env y NS5, e identificaron varios péptidos que reaccionan con estos linfocitos T CD8⁺ (26 péptidos en el caso de la cepa de VZIK africana y 15 en el de la asiática).⁵⁴ También se ha detectado recientemente un epítipo inmunodominante de linfocitos T CD8⁺ dirigido a la proteína Env del VZIK (Env294-302), y que se encuentra conservado en un 99% en todas las secuencias poliproteínicas completas del VZIK que se conocen.⁵⁷

El estudio de las respuestas de los linfocitos T frente al VZIK ha puesto de manifiesto la existencia de las siguientes respuestas: una respuesta de linfocitos T CD4⁺ predominantemente Th1 que se caracteriza por la producción de IFN- γ , factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina 2, y una potente respuesta efectora de linfocitos T CD8⁺ que se caracteriza por la producción de citocinas efectoras y moléculas citolíticas en ratones inmunocompetentes.⁵⁷ Mientras que los linfocitos T CD4⁺ ejercen las respuestas proinflamatorias antivíricas y colaboran en el desarrollo y la maduración de las respuestas de Ac,⁵⁸ las respuestas de los linfocitos T CD8⁺ previenen la ADA en la enfermedad por el VDEN.⁵⁹ Se ha demostrado que el embarazo suprime las respuestas adaptativas de los linfocitos T CD8⁺ y CD4⁺ (como la activación y la proliferación de los linfocitos T) en los ratones infectados por el VZIK.³⁵

Tendencias actuales en el desarrollo de vacunas

En muy poco tiempo, la enfermedad por el VZIK ha pasado de ser una enfermedad vírica poco conocida a convertirse en un problema de salud pública a nivel mundial. La rápida expansión geográfica del virus, su relación con las secuelas neurológicas en los pacientes adultos y los devastadores efectos que puede producir en el feto en desarrollo han suscitado grandes esfuerzos encaminados a la obtención de medidas eficaces de prevención.^{58,60,61} Las vacunas han sido las protagonistas de gran parte de estos esfuerzos, ya que pueden conferir protección a largo plazo a las personas, proporcionar inmunidad de grupo a poblaciones sensibles y reducir la transmisión de la enfermedad. Existen muchos tipos de vacunas, y los investigadores están elaborando vacunas frente al VZIK que abarcan todas las modalidades de formulación que se conocen.⁶²

En la actualidad no hay ninguna vacuna autorizada para prevenir la infección y la enfermedad por el VZIK. Una serie de vacunas (de ADN, de ARNm, de virus completos inactivados, de virus vivos atenuados) se encuentran en la actualidad en estudios en fase 1 o 2, o a punto de que se inicien.^{63,64} Estos estudios pueden poner de manifiesto marcadores inmunitarios de protección o revelar criterios de valoración alternativos que permitan predecir el potencial beneficio clínico de las vacunas frente al VZIK (p. ej., prevención de la enfermedad o de la infección por el VZIK).⁶⁵

Dadas las particulares características del VZIK, la eficacia de una vacuna depende de cuestiones muy diversas: la seguridad en las poblaciones a las que va dirigida, en las que se incluyen mujeres embarazadas, bebés y niños, y sujetos inmunodeprimidos o inmunosenescentes; la rapidez de desarrollo de la inmunidad (es decir, serían preferibles las vacunas monodosis); los efectos de una exposición previa a flavivirus; los efectos que la inmunidad inducida por la vacuna frente al VZIK pudiera tener sobre subsiguientes infecciones por flavivirus; la necesidad de cadenas de frío; los costes, y la posibilidad y comodidad de su despliegue y uso en las regiones afectadas.⁶⁶ La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado un perfil de producto objetivo (PPO) en el que se esbozan las características que debería reunir la vacuna ideal.⁶⁷ Aquí describimos los trabajos llevados a cabo recientemente en este campo, centrándonos especialmente en las vacunas que se hallan en una fase más avanzada de desarrollo.

Las vacunas de virus vivos se encuentran entre las vacunas con mayor capacidad inmunógena, y suelen conferir una inmunidad potente y de larga duración, incluso de por vida. En la mayoría de los casos, el virus que se utiliza se atenúa de alguna manera; no obstante, dado que la vacuna contiene virus vivos o que el virus puede revertir a una forma más patógena, estas vacunas pueden presentar problemas de seguridad. Las vacunas de virus

vivos suelen estar contraindicadas en los pacientes inmunodeprimidos, en niños muy pequeños y en mujeres embarazadas. Dado nuestro conocimiento actual sobre la patogenia de la infección por el VZIK, todavía limitado, así como las pruebas de que este virus puede provocar malformaciones congénitas, estos problemas de seguridad pueden verse acrecentados.

Se ha obtenido una vacuna con VZIK vivo y atenuado mediante la eliminación de un tramo de 10 nucleótidos en una región no codificadora del genoma vírico.⁶⁸ Esta vacuna induce títulos altos de Ac neutralizantes y potentes respuestas de linfocitos T. Los animales vacunados (tanto cepas CD-1 inmunocompetentes como cepas A129 inmunodeprimidas) desarrollaron inmunidad esterilizante que los protegía totalmente frente a la exposición a altas dosis del virus. Los mosquitos alimentados con sangre que contenía el virus atenuado de la vacuna no se infectaron. Se ha demostrado que esta eliminación reduce la síntesis de ARN del virus y aumenta su sensibilidad frente al IFN- β .

Se han creado también otras vacunas de virus vivos atenuados introduciendo segmentos del genoma del VZIK en vectores víricos. Estas vacunas basadas en vectores quiméricos o recombinantes se caracterizan por contener las proteínas E y prM del VZIK.⁶⁹⁻⁷¹ La proteína E es el objetivo principal de los Ac neutralizantes, y la inclusión de la proteína prM permite que se generen partículas subvíricas a partir de las células infectadas, lo que incrementa la carga de antígeno *in vivo*. Una de estas vacunas candidato basadas en virus vivos se ha obtenido mediante el reemplazo de los genes prM del VDEN por sus homólogos del VZIK.⁷² La vacuna quimérica construida de esta manera sobre la base del VDEN-2 induce un alto título de Ac neutralizantes y protege a los ratones A129 frente a la infección tras la inyección intraperitoneal de 10^4 UFP del VZIK. Las vacunas con vectores incorporan secuencias específicas del VZIK (p. ej., las proteínas prM o E) a un vector vírico con una capacidad inmunógena demostrada. Entre los vectores utilizados con mayor frecuencia se encuentran los adenovirus, los poxvirus y los lentivirus; todos ellos garantizan una expresión prolongada en el tiempo de las proteínas en cuestión y son potentes inmunógenos. Uno de los inconvenientes de este tipo de vacunas se presenta cuando existe una inmunidad previa frente al vector, aunque este problema se puede soslayar mediante la utilización de cepas inusuales o aplicando pautas con dosis inicial y de refuerzo con formulaciones diferentes.

Se ha obtenido una vacuna frente al VZIK en la que se utilizaron adenovirus con la proteína E (cepa BeH815744) fusionada al dominio de trimerización de la fibritina T4 (*foldon*), y que se administró en dos dosis (10^{11} UFP/dosis) por vía subcutánea (s.c.) a ratones C57BL/6.⁷³ Dos semanas después de la administración de una dosis de recuerdo se detectaron potentes respuestas de Ac, con un título elevado de Ac neutralizantes. Los Ac maternos inducidos por esta vacuna proporcionaron protección también a crías de 7 días a las que se inyectaron por vía intraperitoneal (i.p.) 10^5 UFP del VZIK DAKAR41542. Otro grupo de investigadores ha obtenido una vacuna

frente al VZIK que expresa las proteínas prM y E en un adenovirus Rhesus del serotipo 52.⁴² Una única dosis de 10^{11} partículas víricas indujo la producción de abundantes Ac neutralizantes y una intensa respuesta de linfocitos T productores de IFN- γ a las 2 semanas de la vacunación. Además, los macacos Rhesus vacunados quedaron completamente protegidos, sin que pudiera detectarse virus en el suero tras posteriores exposiciones por vía s.c. a 10^3 UFP de la cepa Brasil/ZKV2015. Este grado de protección se obtuvo mediante la administración intramuscular (i.m.) de una única dosis de la vacuna. La utilización de este serotipo de adenovirus Rhesus evita los problemas asociados a la inmunidad preexistente que se presentan cuando se utilizan vacunas con adenovirus humanos. También se ha diseñado otra vacuna utilizando como vector la estructura del virus de la estomatitis vesicular recombinante, y se ha observado que la administración de dos dosis intravenosas (i.v.), de inicio y de recuerdo respectivamente, inducen fuertes respuestas inmunitarias humorales y celulares en los ratones BL/6 y Balb/c.⁷⁴ Los títulos de Ac fueron más elevados en las combinaciones que contenían las proteínas prM y E que en las que solo contenían la proteína E (en ambos casos se utilizaron secuencias de la cepa ZikaSPH2015). También se han utilizado otros vectores para el desarrollo de vacunas frente al VZIK, como el virus del sarampión.⁶¹

La producción de vacunas de virus inactivados se basa en la utilización de procesos químicos o físicos que «matan» al virus. La vacuna resultante proporciona un repertorio completo de proteínas víricas, pero las partículas víricas son incapaces de desencadenar la infección. De la misma forma, las vacunas de proteínas y péptidos carecen de partículas víricas infecciosas y se formulan de tal manera que contienen epítomos o proteínas con capacidad inmunógena. Las vacunas que contienen péptidos sintéticos que imitan epítomos de linfocitos B y T asociados a determinados adyuvantes capaces de inducir respuestas inmunitarias humorales y celulares pueden presentar ventajas sobre las vacunas tradicionales de partículas víricas completas inactivadas. Las vacunas peptídicas frente a virus patógenos (incluido el VZIK) presentan la ventaja de carecer de material génico; esto permite que la respuesta inmunitaria se centre exclusivamente en los epítomos inmunodominantes, que su producción sea relativamente más sencilla y que puedan administrarse a mujeres embarazadas y a sujetos con trastornos que cursan con inmunodepresión. Además, los péptidos sintéticos son termoestables, seguros desde el punto de vista biológico y su fabricación es barata; se pueden combinar con adyuvantes y se administran con facilidad.^{75,76} No obstante, los péptidos no son suficientemente inmunógenos por sí solos, por lo que se debe utilizar un adyuvante u otro mecanismo que incremente su capacidad inmunógena.

Las vacunas de partículas similares a virus (PSV) se componen de una envoltura vírica vacía. Esta envoltura está formada por las proteínas víricas contra las que se suelen dirigir las respuestas inmunitarias humorales, pero carece del genoma vírico y es, por tanto, incapaz de replicarse. Estas vacunas

de PSV retienen la estructura tridimensional del virus intacto y contienen epítomos de linfocitos B tanto lineales como tridimensionales. Se administró una vacuna preparada mediante la purificación de VZIK inactivado con formol y formulada con Alhydrogel a ratones Balb/c y AG129 siguiendo una pauta inicio-recuerdo (las dos dosis se administraron con 21 días de separación); la vacuna resultó ser fuertemente inmunógena con la inducción de títulos altos de Ac neutralizantes.⁷⁷ Los ratones AG129 vacunados quedaron protegidos frente a la exposición a una dosis por vía i.v. de 10^5 UFP del VZIK MR766. Los animales vacunados desarrollaron también memoria inmunitaria frente a posteriores exposiciones al virus. La inmunización pasiva mediante antisueros obtenidos a partir de conejos inmunizados evitó la viremia en ratones Balb/c expuestos al virus 6 h después de la vacunación. Esta vacuna también resultó ser protectora ante la exposición de ratones AG219 a virus heterotípicos, experimento en el que se empleó la cepa FS 13025 del VZIK.

Otra vacuna purificada preparada con VZIK de la cepa PRVABC59 inactivado con formol y en la que también se utilizaron como adyuvantes sales de aluminio confirió una protección total ante la exposición al virus a ratones Balb/c y macacos Rhesus.^{39,42} En este estudio se analizaron tanto la vía de administración i.m. como la s.c., y se observó que la vacunación s.c. daba lugar a títulos de Ac menores. Además, se detectó una viremia de bajo grado en dos de los cinco ratones vacunados por vía s.c., lo que demuestra que la vía de administración de la vacuna puede influir en su eficacia. Se ha obtenido una vacuna de subunidades proteínicas basada en la proteína E del VZIK (cepa BeH815744), y su eficacia se ha estudiado mediante su administración transcutánea con una serie de microagujas.⁷³ La administración de dos dosis de esta vacuna con un intervalo de 14 días indujo una respuesta de Ac transcurrido 1 mes tras la administración de la dosis de recuerdo. Se cruzaron hembras inmunizadas con machos no inmunizados 3 semanas después de la vacunación, y se inyectó a las crías por vía i.p. una dosis mortal (10^5 UFP) de VZIK DAKAR4152. La vacuna proteínica administrada con microagujas redujo las pérdidas de peso, pero solamente aumentó la supervivencia de las crías desde un 12,5% (en el grupo de madres no inmunizadas) hasta un 50%. Este estudio indica que la vacunación materna puede conferir protección pasiva a los recién nacidos, un resultado prometedor de cara a la futura utilización de las vacunas frente al VZIK en las mujeres embarazadas. También se ha obtenido y estudiado una vacuna frente al VZIK mediante la utilización de PSV.⁷⁸ Se obtuvieron PSV a partir de células que expresaban las proteínas estructurales de la cápside, la premembrana y Env, así como la proteasa no estructural NS2B/NS3B, todas ellas basadas en el genoma del VZIK H/PF/2013. Las PSV obtenidas de esta manera son reconocibles por Ac monoclonales frente a epítomos tridimensionales, así como por suero de pacientes infectados por el VZIK. Con una única dosis de vacuna de 1 o de 4 μ g de proteína, con o sin Addavax (emulsión oleoacuosa de escualeno), se obtuvieron títulos altos de IgG y Ac

neutralizantes. La respuesta humoral fue más intensa en presencia de adyuvante y con la dosis alta de antígeno. Las respuestas de Ac a esta vacuna no facilitaron la infección por VDENV-2 *in vitro*, un hallazgo adicional que hace confiar en la posibilidad de utilizar estas vacunas con seguridad en regiones en que el VDENV es endémico.

Las vacunas de ácidos nucleicos se fundamentan en la inyección de ADN o ARN que codifique proteínas víricas. Una vez que estos ácidos nucleicos penetran en las células del anfitrión, se inicia la síntesis de proteínas víricas, lo que consigue de esta manera una fuente continua de antígeno que da lugar a la producción de Ac y a la proliferación de linfocitos T específicos frente a tal antígeno. Se ha estudiado una vacuna de ADN plasmídico que codifica las proteínas prM y E del VZIK utilizando ratones Balb/c. Los animales vacunados con una única dosis de 50 µg presentaron respuestas detectables de Ac 3 semanas después de la vacunación.⁴² Al igual que en el caso de otras vacunas descritas anteriormente, la formulación que contenía el segmento completo prM + E indujo títulos más elevados de Ac específicos frente a Env que la que solamente contenía la proteína E. Esta vacuna indujo también respuestas antígeno-específicas de linfocitos CD4⁺ y CD8⁺. Una única dosis de la vacuna protegió a los animales frente a la exposición por vía intranasal a VZIK Brasil/ZKV2015 o PRVABC59; los animales inmunizados no presentaron ninguna viremia detectable tras la inoculación del virus. La eliminación de los linfocitos T CD4⁺ o CD8⁺ después de la vacunación, pero antes de la exposición al virus, no suprimió la protección, de lo que se deduce que la inmunidad humoral es capaz de proteger por sí sola a los animales. Obsérvese, no obstante, que en este experimento no se tuvo en cuenta la necesidad de colaboración de los linfocitos T durante el desarrollo de la respuesta humoral. Esta misma vacuna se ha estudiado en primates no humanos administrando una dosis de 5 mg por vía i.m.³⁹ Una única dosis solo fue capaz de inducir títulos bajos de Ac, pero, utilizando una pauta inicio-recuerdo, se obtuvo una inmunidad humoral bastante potente 2 semanas después de la dosis de inicio. Al igual que en el caso de los ratones, los macacos vacunados quedaron totalmente protegidos, de modo que quedó una viremia indetectable tras la exposición subcutánea a 10³ UFP de VZIK Brasil/ZKV2015.

Dowd et al. elaboraron dos vacunas de ADN plasmídico que contenían la secuencia prM-E de la cepa H/PF/2013 del VZIK, aislada en la Polinesia francesa.⁴⁴ En la primera de estas vacunas (VRC5283) se sustituyó la secuencia señal de la proteína prM del VZIK por la del VEJ; en la segunda (VRC5288) se sustituyeron tanto la secuencia señal de prM como la secuencia tallo/transmembrana de la proteína E por las regiones correspondientes del VEJ. Las dos variantes indujeron potentes respuestas de Ac enlazantes y neutralizantes del virus tras la electroporación de 50 µg de ADN en el músculo cuádriceps de ratones Balb/c y BL/6. También se estudió la capacidad inmunógena en macacos Rhesus; se administró a los animales una única dosis de 1 mg, una doble dosis inicio-refuerzo de 1 mg/dosis o una

doble dosis de 4 mg/dosis. Todos los grupos presentaron respuestas de Ac neutralizantes, aunque los títulos fueron significativamente menores en el grupo vacunado con una única dosis. Las diferencias de capacidad inmunógena entre las dos variantes de vacuna fueron mínimas. El efecto protector se evaluó en estos mismos grupos midiendo la carga vírica en el suero tras la administración subcutánea de 10^3 UFP de la cepa PRVABC59 del VZIK. El virus fue indetectable en todos los animales vacunados dos veces con VR5283 (péptido señal del VEJ y prM-E completo del VZIK), independientemente de la dosis. Un solo animal presentó una carga vírica leve y transitoria en el tercer y el séptimo días tras la vacunación con dos dosis de 1 mg de VR5288 (prM-E del VZIK y regiones péptido señal/transmembrana/tallo del VEJ). Por el contrario, todos los ratones vacunados con una única dosis de 1 mg de VRC5288 presentaron una viremia entre moderada e intensa, lo que indica que esta vacuna induce la formación de Ac en títulos subóptimos. Las compañías Inovio Pharmaceuticals y GeneOne Life Science fueron de las primeras en producir una vacuna frente al VZIK. Su producto, una vacuna de ADN basada en una secuencia de consenso de prM-E del VZIK, promueve la formación de linfocitos T específicos frente al VZIK capaces de producir TNF- α e IFN- γ tanto en los ratones C5BL/6 como IFNAR anulado (*knock-out*).⁷⁹ Se administraron tres dosis de la vacuna, con 15 días de intervalo entre las dosis y empleando electroporación intramuscular. Esta pauta de vacunación indujo títulos de Ac de alta afinidad y capacidad neutralizante en las dos cepas de ratones. La vacuna preparada con la secuencia de consenso generó respuestas inmunitarias humorales y celulares más intensas que las versiones preparadas con las secuencias brasileña o portorriqueña. La eficacia protectora en los ratones con el gen IFNAR anulado se evaluó también tras infectarlos con 1 o 2×10^6 UFP de ZIKV-PR209. Los ratones vacunados presentaron una supervivencia del 100%, frente a solamente el 30% (1×10^6 UFP) o el 10% (2×10^6 UFP) en el grupo control. Los animales vacunados no perdieron peso ni presentaron signos clínicos de enfermedad. La transferencia adoptiva de suero inmunizador de los animales vacunados a los ratones con el gen IFNAR anulado redujo la pérdida de peso y tuvo un efecto protector sobre el 80% de los animales inmunizados de forma pasiva. En experimentos en que se vacunó a macacos Rhesus por vía intradérmica (dos dosis: 2 mg cada una, separadas 2 semanas) se confirmó la capacidad inmunógena de este preparado de la vacuna, al ser claramente detectables tanto la inmunidad humoral como la celular 6 semanas después de la vacunación. También se han obtenido resultados satisfactorios con esta vacuna de ADN en ciertos estudios.⁸⁰

Se han obtenido además varias vacunas de ARN, y los resultados obtenidos en modelos animales han sido prometedores. Pardi et al. han creado ARNm con nucleósidos modificados que codifica las proteínas prM-E del VZIK H/PF/2013.⁴⁶ Las modificaciones inhiben la respuesta inmunitaria innata y promueven la traducción del ARNm. Además, el ARNm se encapsula en

NPL para favorecer aún más la expresión proteínica. Una única inyección intradérmica a ratones C57BL/6 y Balb/c induce respuestas Th1 específicas frente a la proteína E y títulos altos de Ac neutralizantes. La vacunación mediante una única dosis protegió frente a la viremia a ratones Balb/c tras la inoculación a las 2 o 20 semanas de la vacunación de 200 UFP de VZIK PRVABC59. La vacuna también se ha estudiado con dosis de 600, 200 y 50 µg en macacos Rhesus. Transcurridas 5 semanas desde la vacunación, se inyectaron por vía s.c. 10^4 dosis de la mediana infecciosas en cultivo tisular (DICC₅₀) de VZIK PRVABC59. Solo uno de los animales vacunados (receptor de 600 µg de vacuna) experimentó al tercer día una viremia transitoria de bajo grado con 100 copias/ml de ARN vírico, mientras que en todos los animales del grupo control se detectaron entre 1.000 y 10.000 copias/ml. Se ha diseñado otra vacuna de ARN con nucleósidos modificados utilizando la secuencia prM-E del VZIK con regiones no traducidas (RNT) 5' y 3' y una secuencia señal de la IgE humana.⁵² También se ha creado una variante de esta vacuna que carece del epítipo E-DII-FL, que presenta reactividad cruzada, evitando de esta manera la ADA de la enfermedad. Se estudiaron la capacidad inmunógena y la patogenicidad de esta vacuna en ratones AG129. La máxima capacidad inmunógena se obtuvo con dos dosis de ARNm encapsulado en NPL administradas con 3 semanas de separación. Se observó también que el título de Ac se incrementaba con la dosis. Transcurridos 28 días se administró por vía i.m. a ratones C57BL/6 una vacuna de recuerdo, y se les expuso al virus a las 8 o 18 semanas tras la infección. Un día antes de la exposición se inhabilitaron las señales a través del IFN de tipo I mediante un Ac bloqueador de los receptores para el IFN- α (IFNAR). Se inocularon a los ratones 10^6 UFP de VZIK Dakar 41519. Los ratones del grupo control presentaron una supervivencia del 30%, frente al 100% de los del grupo vacunado. Además, los ratones vacunados no perdieron peso ni presentaron viremia 5 días después de exponerse al virus. Los efectos protectores fueron similares transcurridas 8 y 18 semanas, lo que indica que los efectos de la vacuna son persistentes. Estos resultados implican que la eliminación del epítipo DII, que presenta reactividad cruzada, reduce la producción de Ac capaces de potenciar la infección *in vitro* por el VDENV. Se ha comprobado que una tercera vacuna de ARN frente al VZIK induce potentes respuestas de Ac y de linfocitos T CD8⁺ en ratones C57BL/6.⁴⁵ El ARN utilizado se construyó modificando un replicón de ARN incorporado a una nanopartícula de tipo dendrímero, que se ha utilizado con éxito en vacunas contra la gripe, el virus del Ébola y *Toxoplasma gondii*.

La identificación de algún parámetro que presente correlación con el efecto protector constituiría un importante paso adelante a la hora de conseguir nuevas vacunas. La presencia de Ac neutralizantes se correlaciona bien con el efecto protector frente a la enfermedad clínica en el caso de otros flavivirus.^{81,82} Diversos estudios sobre vacunas frente al VZIK en modelos animales han puesto de manifiesto una correlación entre el efecto protector y el título de Ac neutralizantes, y se han identificado varios epítipos

neutralizantes.^{41,83,84} Larocca et al. utilizaron una vacuna ADN en dosis única y observaron que una dilución del suero de 1:20 es suficiente para proteger a los ratones.⁴² Dos dosis de la misma vacuna indujeron un título 1:100 de Ac neutralizantes del 50% de virus y proporcionaron una protección total a los macacos Rhesus. La transferencia adoptiva de IgG específica frente al VZIK a ratones y macacos Rhesus indica que los ratones receptores que presentan títulos de microneutralización del 50% > 60 resultan protegidos, y los macacos con títulos de microneutralización del 50% > 125 también quedan protegidos frente a la viremia.³⁹ La administración de dos dosis de 5 µg de vacuna frente al VZIK de virus inactivados purificada, utilizando alumbre como coadyuvante, indujo títulos de microneutralización del 50% > 2.300, que protegieron eficazmente a los ratones AG129 y proporcionaron inmunidad esterilizante tras la exposición al virus.⁷⁷ En este mismo estudio, la inmunización pasiva con antisero de conejo de ratones Balb/c, llevada a cabo de forma que se alcanzasen títulos de microneutralización del 50% > 128, protegió a los ratones frente a la viremia. Los datos que se vayan obteniendo en seres humanos en el curso de los estudios que se están llevando a cabo en regiones en las que el VZIK es endémico con sujetos no expuestos previamente al virus pueden arrojar luz sobre este asunto y servir para establecer correlaciones con el efecto protector que tengan utilidad clínica.

Algunas de las vacunas que se han mencionado se encuentran en la actualidad en fase de estudio. La mayoría de estos estudios se han iniciado recientemente y se encuentran en fase 1, de evaluación de la seguridad, tolerabilidad e capacidad inmunógena. Cuando se obtengan datos de estos estudios, se podrán poner en marcha estudios más extensos en los que se investigue más a fondo la seguridad y eficacia de estas vacunas. En la [tabla 5-1](#) se muestra información acerca de estos estudios, y pueden obtenerse más detalles si se desea en www.clinicaltrials.gov.

Tabla 5-1

Vacunas frente al VZIK en fase de estudio

Estudio	Tipo de vacuna	Patrocinador u organismo investigador	Tipo de estudio	Desenlaces o criterios de valoración
NCT02996890	MV-ZIKA Vacuna de virus vivos atenuados Vector vírico del sarampión	Themis Bioscience GmbH; Medical University of Vienna, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Austria; Medical University of Vienna, Department of Clinical Pharmacology, Austria	Fase 1, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo Dosis única frente a dosis doble (días 0 y 28)	Título de Ac neutralizantes
NCT02952833	ZPIV Vacuna de virus inactivados purificada	NIAID; St. Louis University Center for Vaccine Development, Missouri	Fase 1, doble ciego, controlado con placebo Pauta de inicio-recuerdo (días 1 y 29) Dosis de 2,5, 5 y 10 µg	Acontecimientos adversos locales y sistémicos MGT de Ac fijadores Título de Ac neutralizantes Tasa de seroconversión Cinética de la respuesta
NCT03008122	ZPIV Vacuna de virus inactivados purificada	NIAID; Ponce School of Medicine, Puerto Rico	Fase 1, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo Pauta de inicio-recuerdo (días 1 y 29) Dosis de 2,5 y 5 µg	Acontecimientos adversos locales y sistémicos MGT de Ac fijadores Título de Ac neutralizantes Tasa de seroconversión Cinética de la respuesta
NCT02963909	ZPIV Vacuna de virus inactivados purificada Con o sin vacunación previa (YF-VAX® o JEV IXIARO®)	NIAID; Walter Reed Army Institute of Research, Maryland	Fase 1, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo Pauta de inicio-recuerdo (días 1 y 29) Dosis de 5 µg	Acontecimientos adversos locales y sistémicos Título de Ac neutralizantes Tasa de seroconversión Cinética de la respuesta
NCT02937233	ZPIV Vacuna de virus inactivados	NIAID; Walter Reed Army Institute of Research,	Fase 1, doble ciego, aleatorizado,	Acontecimientos adversos locales y sistémicos

	purificada	Maryland; Beth Israel Deaconess Medical Center, Massachusetts	controlado con placebo Pauta de inicio-recuerdo (semana 0 ± semana 1, 2 o 4) Dosis de 5 µg	MGT de Ac fijadores Título de Ac neutralizantes ELISPOT de IFN-γ
NCT02840487	VRC-ZKADNA085-00-VP Vacuna de ADN	NIAID; University of Maryland Center for Vaccine Development, Maryland; Hope Clinic, Emory Vaccine Center, Georgia	Fase 1/1b, aleatorizado Pauta de inicio-recuerdo, dosis 1 el día 0 y dosis subsiguientes en diversos momentos: semana 8, semana 12, semanas 4 y 8, semanas 4 y 20	Seguridad Tolerabilidad Título de Ac neutralizantes
NCT02996461	VRC-ZKADNA090-00-VP Vacuna de ADN	NIAID; NIH Clinical Center, Maryland	Fase 1, aleatorizado Pauta de inicio-recuerdo Comparación entre jeringa e inyector sin aguja Comparación entre varios momentos de administración de dosis de recuerdo	Seguridad Tolerabilidad Título de Ac neutralizantes
NCT03110770	VRC-ZKADNA090-00-VP Vacuna de ADN	NIAID; EMMES Corporation; Leidos Biomedical Research; Baylor College of Medicine, Texas; Puerto Rico Clinical and Translational Research Consortium, Puerto Rico; QPS-Miami Research Associates, Florida; Doctors Hospital at	Fase 2/2b, aleatorizado, controlado con placebo	Seguridad Acontecimientos adversos locales y sistémicos Título de Ac Infección por el VZIK

		Renaissance, Texas; Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, México; Asociación Civil Selva Amazónica, Perú; Fundación de Investigación de Diego, Puerto Rico; San Juan Hospital Research Unit, Puerto Rico		
NCT02809443	GLS-5700 ADN plasmídico	GeneOne Life Science; Inovio Pharmaceuticals; Miami Research Association, Florida University of Pennsylvania, Pennsylvania; Universite Laval hospital CHUL, Quebec	Fase 1, cálculo de dosis Una sola dosis de 1 o 2 mg	Acontecimientos adversos Título de Ac fijadores Título de Ac neutralizantes Respuesta de linfocitos T
NCT02887482	GLS-5700 ADN plasmídico	GeneOne Life Science; Inovio Pharmaceuticals Clinical Research of Puerto Rico, Fundación de Investigación, University of Puerto Rico, Puerto Rico	Fase 1, doble ciego, controlado con placebo Dosis única de 2 mg	Acontecimientos adversos Título de Ac fijadores Título de Ac neutralizantes Respuesta de linfocitos T
NCT03014089	ARNm-1325 Vacuna de ARN	Moderna Therapeutics; BARDA; San Diego, California Melbourne, Florida Peoria, Illinois	Fase 1/2, aleatorizado, controlado con placebo	Acontecimientos adversos Título de Ac neutralizantes

Ac, anticuerpos; *BARDA*, Biochemical Advanced Research and Development Authority; *MGT*, media geométrica de los títulos; *NIAID*, National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

Cuestiones y limitaciones científicas, legislativas y éticas en el diseño y estudio de vacunas frente al virus del Zika

Como se ha señalado en este capítulo, el avance en el campo del desarrollo de vacunas frente al VZIK es continuo; no obstante, esto plantea una serie de importantes desafíos científicos, éticos y legislativos. Hemos publicado previamente una revisión acerca de algunas de estas cuestiones.^{29,61} A continuación examinaremos brevemente algunos de los puntos que deben considerarse en cada una de estas categorías.

Desafíos científicos

Además de los criterios habituales de capacidad inmunógena, eficacia y seguridad, hay otras sutiles cuestiones que se han de considerar a la hora de elaborar vacunas frente al VZIK. Como ya hemos indicado en otras publicaciones, el diseño de vacunas puede variar según la situación y las subpoblaciones a las que vayan dirigidas.^{29,61} Las vacunas que se utilicen para personas inmunosenescentes de edad avanzada, que son las que presentan mayor riesgo de sufrir complicaciones neurológicas, como el SGB, pueden requerir la adición de adyuvantes. Para los niños pequeños y sanos pueden ser más adecuadas vacunas de virus vivos atenuados que induzcan títulos altos de Ac y una inmunidad de por vida. Para las vacunas que se empleen en mujeres embarazadas o en sujetos inmunodeprimidos puede ser preciso utilizar estrategias basadas en la inactivación del virus o en el uso de subunidades o péptidos víricos; en consecuencia, puede que sea preciso elaborar más de un tipo de vacuna.

También son importantes otras consideraciones. Por ejemplo, ¿al concebir estas vacunas deben utilizarse diseños que permitan la replicación o debe evitarse que esta sea posible? ¿Deben permitir las vacunas que el virus infecte a los sujetos vacunados sin que sufran la enfermedad o deben conferir inmunidad esterilizante, que prevenga incluso la viremia de bajo grado? ¿Qué criterios de valoración se deben establecer para evaluar la existencia o prevención de la infección? ¿Hay que prevenir la viremia? ¿O hay que prevenir las complicaciones? ¿O incluso, si fuese posible, prevenir exclusivamente la infección del feto en desarrollo? Si se consiguieran aislar cepas del VZIK que no estuvieran asociadas a malformaciones congénitas (como la cepa africana), esto podría facilitar el desarrollo y la seguridad de las vacunas de virus vivos atenuados. Si se decide utilizar vacunas con virus vivos, es preciso obtener datos que demuestren la ausencia de efectos adversos sobre los testículos y los ovarios de los seres humanos.

Desde el punto de vista inmunitario, se plantea el problema de diferenciar

entre la inmunidad inducida por la vacuna y la debida a infección (especialmente en el caso de determinados tipos de vacunas). Siguen preocupando, también específicamente en algunos tipos de vacunas, los fenómenos inmunitarios indeseables debidos a la exacerbación mediada por Ac de la enfermedad en las personas infectadas previamente por flavivirus, así como la dificultad para generar inmunidad en esta clase de personas (es decir, el pecado original antigénico). Otras cuestiones que deben considerarse son la duración de la inmunidad inducida por la vacuna, el número de dosis de vacuna que se deben administrar y cómo evitar que haya segmentos de la población que, al envejecer, adquieran una alta vulnerabilidad ante la infección debido al decaimiento de la inmunidad adquirida. Otros desafíos particularmente importantes, especialmente en los países con un menor desarrollo económico, son la necesidad de cadenas de frío adecuadas y el coste de vacunación de la población. La OMS ha publicado un PPO para las vacunas frente al VZIK que hace especial énfasis en su utilización en situaciones de emergencia de salud pública.⁶⁷

Otro reto es el coste de los estudios sobre las vacunas. En la actualidad parece que el número de brotes de enfermedad por el VZIK se ha reducido, pero cabe esperar que la situación se recrudezca de nuevo, aunque en diferentes localizaciones geográficas. ¿Cómo podrán llevarse a cabo los estudios y los estudios sobre las vacunas en estos nuevos entornos? Será preciso un gran número de sujetos vacunados para alcanzar la potencia estadística necesaria para estimar la eficacia frente a las complicaciones de la enfermedad por el VZIK como el SGB y las malformaciones congénitas. De forma parecida, los estudios encaminados a determinar la seguridad y los riesgos en la población de mujeres embarazadas pueden requerir estudiar un número muy grande de sujetos; naturalmente, sería preciso garantizar la seguridad antes de utilizar indiscriminadamente estas vacunas en la población general.

Desafíos éticos

Aparte de las consideraciones éticas propias del desarrollo, experimentación e implementación de un programa de vacunación con cualquier vacuna nueva, la obtención de vacunas frente a la enfermedad por el VZIK conlleva desafíos adicionales. Uno de los aspectos más polémicos es la conveniencia de realizar estudios en que se exponga a seres humanos al virus. ¿Deberían permitirse? ¿Qué riesgos presenta esta exposición? Si estos existen, ¿a qué subpoblaciones afectan?

Otro aspecto importante es que lo que se precisa con más urgencia es proteger a mujeres y hombres en edad fértil y a sus hijos nonatos. Por ello, se debe garantizar una absoluta seguridad en el empleo de estas vacunas, descartando la posibilidad de cualquier efecto adverso. ¿Cómo pueden experimentarse estas vacunas en mujeres embarazadas? ¿Debe incluirse a mujeres embarazadas en los estudios sobre las vacunas? La controversia y las

discusiones en torno a qué papel deben desempeñar las mujeres embarazadas en los estudios están a la orden del día. Los expertos en bioética se encuentran divididos ante esta cuestión. La mayoría de ellos opinan que no debería incluirse a las mujeres, dada la posibilidad de provocar daños imprevisibles a dos seres vivos. Otros indican que estas investigaciones pueden aportar grandes beneficios a las mujeres embarazadas, por lo que deberían tener derecho a participar en ellas. El Ethics Working Group on ZIKV Research and Pregnancy, fundado por la Wellcome Trust, ha publicado unas directrices sobre la participación de las mujeres embarazadas en estos estudios.⁸⁵ Este grupo de trabajo ha llegado a tres conclusiones sobre esta cuestión, que se resumen a continuación:

*La primera exigencia y las recomendaciones que emanan de ella se refieren a la necesidad de priorizar e incentivar el desarrollo de una vacuna frente al VZIK que pueda utilizarse en mujeres embarazadas. La segunda exigencia y sus correspondientes recomendaciones abordan la necesidad de investigar la utilización de todas las vacunas frente al VZIK durante el embarazo, esforzándose en obtener todos los datos precisos para generar las pruebas necesarias que permitan diseñar políticas de salud pública y guías de utilización clínica adecuadas a las mujeres embarazadas. La tercera exigencia y sus recomendaciones tratan sobre la importancia de garantizar un sistema justo de reclutamiento de mujeres embarazadas para los estudios, de tal forma que su inclusión presuponga un beneficio directo para ellas.*⁸⁵

Desafíos legislativos

Los desafíos legislativos dependen del tipo de vacuna que se estudie. Por ejemplo, las vacunas de virus vivos presentan problemas específicos que no existen en el caso de las vacunas de virus inactivados. Los diseños más novedosos, sobre los que no se tiene experiencia ni existen directrices reguladoras previas que utilizar como modelo, plantean desafíos adicionales. No existe legislación alguna que regule la investigación de vacunas de ADN, de las que emplean adenovirus como vector o de las basadas en péptidos.

Se ha publicado una revisión sobre los inconvenientes del uso de vacunas frente al VZIK en las mujeres embarazadas.⁸⁶ Entre ellos se encuentran el relativo desconocimiento de las respuestas inmunitarias frente a los antígenos víricos en las primeras fases del embarazo, la inexistencia de definiciones estandarizadas de los desenlaces del embarazo a la hora de evaluar la utilización de vacunas en su presencia, la escasa experiencia en la evaluación de la seguridad en directo en relación con el beneficio e incluso los pocos datos de que se dispone acerca de los desenlaces del embarazo en ausencia de vacunación, problema especialmente espinoso en países con una

infraestructura sanitaria pública poco desarrollada. Este último inconveniente afecta especialmente a la evaluación de la seguridad y los efectos indeseables de la vacuna en zonas geográficas en las que existen otros virus que también dan lugar a desenlaces adversos del embarazo.⁸⁷

Finalmente, la OMS ha publicado unas recomendaciones para el uso de vacunas en fase de estudio en situaciones de emergencia y un listado de vacunas a las que afectan estas recomendaciones, que incluye la del VZIK.⁸⁸ Además, la OMS ha publicado también los resultados de una ronda de consultas sobre aspectos legales de las vacunas frente al VZIK,⁶⁷ y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha emitido recomendaciones sobre aspectos importantes relativos a los brotes epidémicos de la enfermedad por el VZIK.⁸⁹

Desafíos económicos

Por último, no está claro cómo ni quién costeará la importante suma económica que implica la investigación y el desarrollo de una vacuna. La industria farmacéutica tiene grabado en la memoria cuáles fueron los costes del estudio de las vacunas frente al virus del Ébola y la ausencia de apoyo económico en este sentido. Este apoyo económico es esencial, debido a las incertidumbres que rodean a la repercusión en el mercado de una vacuna de estas características, las posibilidades de venta y la elaboración de programas de vacunación por parte de los Gobiernos. Una posibilidad es obtener financiación de programas como el Coalition for Epidemic Pandemic Preparedness Innovations.⁹⁰ Aunque los datos de que disponemos son limitados, parece que los brotes epidémicos de enfermedad por el VZIK son explosivos, de corta duración y se desplazan de una localización geográfica a otra. A consecuencia de ello, la realización de estudios es cara y dificultosa, y no están bien definidos los posibles mercados en que comercializar esta vacuna.

Resumen

Hasta el momento, los brotes de la enfermedad por el VZIK han sido de aparición súbita y relativamente explosivos, y han ido seguidos de una desaparición del peligro transcurridos 1-2 años desde su inicio. A continuación, se han producido brotes en localizaciones geográficas diferentes. Debido a ello, los brotes no suelen durar lo suficiente como para atraer la atención, el interés ni la financiación necesaria para la investigación y la obtención de las vacunas. El VZIK es causa de morbilidad y, algunas veces, de mortalidad en el campo de la salud pública. La morbilidad es fundamentalmente neurológica y, desgraciadamente, afecta sobre todo a los más vulnerables, los niños aún no nacidos. Las consecuencias son importantes y persisten durante toda la vida. Además, todo esto afecta a la planificación familiar y atemoriza a los posibles futuros padres. Por ello, el mundo necesita vacunas frente a la enfermedad por el VZIK y sus complicaciones.

Como se ha señalado en este capítulo, las necesidades son muchas, y el interés y las oportunidades, limitados. Se trata de un desafío de gran magnitud, debido a la gran diversidad de los potenciales receptores de la vacuna, así como a la escasez de recursos económicos. Existen importantes obstáculos éticos, científicos y legislativos. Pese a todo, y como se ha comentado aquí, se ha progresado sustancialmente en el desarrollo preliminar de vacunas inmunógenas y eficaces tanto en modelos murinos como de primates no humanos.

Falta mucho por conocer, mucho trabajo que llevar a cabo, y el mundo está a la espera. En la obra *Julio César* (acto 4, escena 3), Shakespeare acierta cuando pone en boca de Bruto las siguientes palabras:

Los enemigos aumentan día a día... nosotros, ahora en la cima, podemos declinar en cualquier momento... los asuntos humanos son como las mareas. Que, en pleamar, conducen a la fortuna; pero después hunden al hombre en la más profunda de las miserias. Así navegamos nosotros ahora, y debemos aprovechar las corrientes si pretendemos mantener el rumbo.

No cabe duda de que nos encontramos en un océano de esta naturaleza; ni las corrientes políticas, ni lo inadecuado de la financiación gubernamental ni la apatía han de hacernos abandonar las que, probablemente, son las cotas más altas alcanzadas jamás por la humanidad y el conocimiento científico. Si los equipos de investigación no son financiados, no cabe duda de que estaremos condenados a la decadencia, y la humanidad «se hundirá en la más profunda de las miserias». Creemos que bastará con una última cita literaria de la Antigüedad. El «Libro de la Sabiduría» («Proverbios») fue escrito aproximadamente 700 años a. de C., y en una de sus partes se comparan la

sabiduría y la locura. En él se afirma que el hombre prefiere la locura a la sabiduría y, de hecho, la sabiduría no es sino un visitante ocasional. ¡Cuán proféticas parecen estas palabras si las extrapolamos al campo de las enfermedades infecciosas emergentes y a la respuesta mundial a ellas! Confiamos en que este capítulo sirva, no sea solamente una revisión exhaustiva del VZIK y del desarrollo de las vacunas frente a este virus, sino un estímulo para que otros científicos apliquen sus conocimientos al combate de esta amenaza para la salud pública y para que los Gobiernos proporcionen a las personas lo que estas no pueden conseguir por sí solas, es decir, financiación para que la ciencia pueda ocuparse del control de esta terrible enfermedad. Nosotros seguiremos trabajando, y no toleraremos la aparente apatía que muestran los Gobiernos y los grupos de trabajo de los organismos reguladores ante esta amenaza para la humanidad.

Bibliografía

1. World Health Organization. *WHO Statement on the First Meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika Virus and Observed Increase in Neurological Disorders and Neonatal Malformations*; 2016. <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>.
2. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952;46:509–520.
3. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. June 11, 2009;360(24):2536–2543.
4. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. April 9, 2016;387(10027):1531–1539.
5. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, et al. Zika virus, French polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis*. June 2014;20(6):1085–1086.
6. Triunfol MA. New mosquito-borne threat to pregnant women in Brazil. *Lancet Infect Dis*. February 2016;16(2):156–157.
7. Likos A, Griffin I, Bingham AM, et al. Local mosquito-borne transmission of Zika virus – Miami-Dade and Broward Counties, Florida, June–August 2016. *MMWR*. September 30, 2016;65(38):1032–1038.
8. Deseda CC. Epidemiology of Zika. *Curr Opin Pediatr*. February 2017;29(1):97–101.
9. Ikejezie J, Shapiro CN, Kim J, et al. Zika virus transmission – region of the Americas, May 15, 2015–December 15, 2016. *MMWR*. March 31, 2017;66(12):329–334.
10. Metsky HC, Matraga CB, Wohl S, et al. Zika virus evolution and spread in the Americas. *Nature*. June 15, 2017;546(7658):411–415.
11. Althouse BM, Vasilakis N, Sall AA, Diallo M, Weaver SC, Hanley KA. Potential for Zika virus to establish a sylvatic transmission cycle in the Americas. *PLoS Negl Trop Dis*. December 2016;10(12):e0005055.

12. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika virus. *N Engl J Med*. April 21, 2016;374(16):1552–1563.
13. Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. An update on Zika virus infection. *Lancet*. June 21, 2017;.
14. Krow-Lucal ER, Novosad SA, Dunn AC, et al. Zika virus infection in patient with No known risk factors, Utah, USA, 2016. *Emerg Infect Dis*. August 2017;23(8):1260–1267.
15. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, et al. Persistence of Zika virus in body fluids – preliminary report. *N Engl J Med*. February 14, 2017;.
16. Atkinson B, Thorburn F, Petridou C, et al. Presence and persistence of Zika virus RNA in semen, United Kingdom, 2016. *Emerg Infect Dis*. April 15, 2017;23(4).
17. de Oliveira WK, de Franca GVA, Carmo EH, Duncan BB, de Souza Kuchenbecker R, Schmidt MI. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *Lancet*. June 21, 2017;.
18. Reagan-Steiner S, Simeone R, Simon E, et al. Evaluation of placental and fetal tissue specimens for Zika virus infection – 50 states and District of Columbia, January–December, 2016. *MMWR*. June 23, 2017;66(24):636–643.
19. Meneses JDA, Ishigami AC, de Mello LM, et al. Lessons learned at the epicenter of Brazil’s congenital Zika epidemic: evidence from 87 confirmed cases. *Clin Infect Dis*. May 15, 2017;64(10):1302–1308.
20. de Araujo TV, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis*. December 2016;16(12):1356–1363.
21. Martines RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *Lancet*. August 27, 2016;388(10047):898–904.
22. Reynolds MR, Jones AM, Petersen EE, et al. Vital signs: update on Zika virus-associated birth defects and evaluation of all U.S. infants with congenital Zika virus exposure – U.S. Zika pregnancy registry, 2016. *MMWR*. April 07, 2017;66(13):366–373.
23. Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, et al. Zika virus and the Guillain-Barre syndrome – case series from seven

- countries. *N Engl J Med*. October 20, 2016;375(16):1598–1601.
24. da Silva IRF, Frontera JA, Bispo de Filippis AM, Nascimento O. Neurologic complications associated with the Zika virus in Brazilian adults. *JAMA Neurol*. August 14, 2017;.
25. Centers for Disease Control and Prevention. *Zika Prevention*; 2017. <https://www.cdc.gov/zika/prevention/index.html>.
26. Centers for Disease Control and Prevention. *Integrated Mosquito Management*; 2017. https://www.cdc.gov/zika/vector/integrated_mosquito_manag
27. Centers for Disease Control and Prevention. *Zika Virus Testing: For Healthcare Providers*; 2017. <https://www.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html>.
28. Campbell LP, Luther C, Moo-Llanes D, Ramsey JM, Danis-Lozano R, Peterson AT. Climate change influences on global distributions of dengue and chikungunya virus vectors. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. April 5, 2015;370.(1665).
29. Palacios R, Poland GA, Kalil J. Another emerging arbovirus, another emerging vaccine: targeting Zika virus. *Vaccine*. April 29, 2016;34(20):2291–2293.
30. Lowy I. Leaking containers: success and failure in controlling the mosquito *Aedes aegypti* in Brazil. *Am J Public Health*. April 2017;107(4):517–524.
31. Marston HD, Lurie N, Borio LL, Fauci AS. Considerations for developing a Zika virus vaccine. *N Engl J Med*. September 29, 2016;375(13):1209–1212.
32. Dai L, Song J, Lu X, et al. Structures of the Zika virus envelope protein and its complex with a flavivirus broadly protective antibody. *Cell Host Microbe*. May 11, 2016;19(5):696–704.
33. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J Virol*. September 2015;89(17):8880–8896.
34. Meertens L, Labeau A, Dejarnac O, et al. Axl mediates Zika virus entry in human glial cells and modulates innate immune responses. *Cell Rep*. January 10, 2017;18(2):324–333.
35. Winkler CW, Myers LM, Woods TA, et al. Adaptive immune responses to Zika virus are important for controlling virus infection and preventing infection in brain and testes. *J Immunol*. May 01, 2017;198(9):3526–3535.
36. Grant A, Ponia SS, Tripathi S, et al. Zika virus targets human STAT2 to inhibit type I interferon signaling. *Cell Host Microbe*.

- June 08, 2016;19(6):882–890.
37. Aliota MT, Dudley DM, Newman CM, et al. Heterologous protection against Asian Zika virus challenge in rhesus macaques. *PLoS Negl Trop Dis*. December 2016;10(12):e0005168.
 38. Dudley DM, Aliota MT, Mohr EL, et al. A rhesus macaque model of Asian-lineage Zika virus infection. *Nat Commun*. 2016;7:12204.
 39. Abbink P, Larocca RA, De La Barrera RA, et al. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. *Science*. August 4, 2016;353(6304):1129–1132.
 40. Sapparapu G, Fernandez E, Kose N, et al. Neutralizing human antibodies prevent Zika virus replication and fetal disease in mice. *Nature*. December 15, 2016;540(7633):443–447.
 41. Stettler K, Beltramello M, Espinosa DA, et al. Specificity, cross-reactivity, and function of antibodies elicited by Zika virus infection. *Science*. August 19, 2016;353(6301):823–826.
 42. Larocca RA, Abbink P, Peron JP, et al. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature*. June 28, 2016;536(7617):474–478.
 43. Wang Q, Yan J, Gao GF. Monoclonal antibodies against Zika virus: Therapeutics and their implications for vaccine design. *J Virol*. October 15, 2017;91(20).
 44. Dowd KA, Ko SY, Morabito KM, et al. Rapid development of a DNA vaccine for Zika virus. *Science*. October 14, 2016;354(6309):237–240.
 45. Chahal JS, Fang T, Woodham AW, et al. An RNA nanoparticle vaccine against Zika virus elicits antibody and CD8+ T cell responses in a mouse model. *Sci Rep*. March 21, 2017;7(1):252.
 46. Pardi N, Hogan MJ, Pelc RS, et al. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature*. February 02, 2017;543(7644):248–251.
 47. Wang Q, Yang H, Liu X, et al. Molecular determinants of human neutralizing antibodies isolated from a patient infected with Zika virus. *Sci Transl Med*. December 14, 2016;8(369): 369ra179.
 48. Freire MCLC, Pol-Fachin L, Coelho D, et al. Mapping putative B-Cell Zika virus NS1 epitopes provides molecular basis for anti-NS1 antibody discrimination between Zika and dengue

- viruses. *ACS Omega*. 2017;2(7):3913–3920.
49. Edeling MA, Diamond MS, Fremont DH. Structural basis of Flavivirus NS1 assembly and antibody recognition. *Proc Natl Acad Sci USA*. March 18, 2014;111(11):4285–4290.
 50. Priyamvada L, Quicke KM, Hudson WH, et al. Human antibody responses after dengue virus infection are highly cross-reactive to Zika virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. July 12, 2016;113(28):7852–7857.
 51. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus. *Nat Immunol*. September 2016;17(9):1102–1108.
 52. Richner JM, Himansu S, Dowd KA, et al. Modified mRNA vaccines protect against Zika virus infection. *Cell*. March 09, 2017;168(6): 1114–1125 e1110.
 53. Dowd KA, DeMaso CR, Pelc RS, et al. Broadly neutralizing activity of Zika virus-immune sera identifies a single viral serotype. *Cell Rep*. August 09, 2016;16(6):1485–1491.
 54. Elong Ngono A, Vizcarra EA, Tang WW, et al. Mapping and role of the CD8⁺ T cell response during primary Zika virus infection in mice. *Cell Host Microbe*. January 11, 2017;21(1):35–46.
 55. Shrestha B, Diamond MS. Role of CD8⁺ T cells in control of West Nile virus infection. *J Virol*. August 2004;78(15):8312–8321.
 56. Yauch LE, Zellweger RM, Kotturi MF, et al. A protective role for dengue virus-specific CD8⁺ T cells. *J Immunol*. April 15, 2009;182(8):4865–4873.
 57. Pardy RD, Rajah MM, Condotta SA, Taylor NG, Sagan SM, Richer MJ. Analysis of the T Cell response to Zika virus and identification of a novel CD8⁺ T cell epitope in immunocompetent mice. *PLoS Pathog*. February 2017;13(2):e1006184.
 58. Pierson TC, Graham BS. Zika virus: immunity and vaccine development. *Cell*. October 20, 2016;167(3):625–631.
 59. Zellweger RM, Eddy WE, Tang WW, Miller R, Shresta S. CD8⁺ T cells prevent antigen-induced antibody-dependent enhancement of dengue disease in mice. *J Immunol*. October 15, 2014;193(8):4117–4124.
 60. Tripp RA, Ross TM. Development of a Zika vaccine. *Exp Rev*

- Vaccines*. September 2016;15(9):1083–1085.
61. Poland GA, Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Palacios R, Ho PL, Kalil J. Current development of vaccines against Zika virus. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(7):e211–e219.
 62. Barzon L, Palu G. Current views on Zika virus vaccine development. *Expert Opin Biol Ther*. June 26, 2017: 1–8.
 63. Gaudinski MR, Houser KV, Morabito KM, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of two Zika virus DNA vaccine candidates in healthy adults: randomised, open-label, phase 1 clinical trials. *Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):552–562: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33106-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33106-9).
 64. Modjarrad K, Lin L, George SL, et al. Preliminary aggregate safety and immunogenicity results from three trials of a purified inactivated Zika virus vaccine candidate: phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):563–571: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33106-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33106-9).
 65. Gruber MF, Krause PR. Regulating vaccines at the FDA: development and licensure of Zika vaccines. *Exp Rev Vaccines*. June 2017;16(6):525–527.
 66. Durbin AP. Vaccine development for Zika virus-timelines and strategies. *Semin Reprod Med*. September 2016;34(5):299–304.
 67. Vannice KS, Giersing BK, Kaslow DC, et al. Meeting Report: WHO consultation on considerations for regulatory expectations of Zika virus vaccines for use during an emergency. *Vaccine*. December 01, 2016;.
 68. Shan C, Muruato AE, Nunes BTD, et al. A live-attenuated Zika virus vaccine candidate induces sterilizing immunity in mouse models. *Nat Med*. June 2017;23(6):763–767.
 69. Lin HH, Yip BS, Huang LM, Wu SC. Zika virus structural biology and progress in vaccine development. *Biotechnol Adv*. September 12, 2017;.
 70. Wahid B, Ali A, Rafique S, Idrees M. Current status of therapeutic and vaccine approaches against Zika virus. *Eur J Intern Med*. August 07, 2017;.
 71. Du L, Zhou Y, Jiang S. The latest advancements in Zika virus vaccine development. *Exp Rev Vaccines*. October 2017;16(10):951–954.
 72. Xie X, Yang Y, Muruato AE, et al. Understanding Zika virus stability and developing a chimeric vaccine through

- functional analysis. *MBio*. February 07, 2017;8(1).
73. Kim E, Erdos G, Huang S, Kenniston T, Falo Jr LD, Gambotto A. Preventative vaccines for Zika virus outbreak: preliminary evaluation. *EBioMedicine*. November 2016;13:315–320.
 74. Betancourt D, de Queiroz NM, Xia T, Ahn J, Barber GN. Cutting edge: innate immune augmenting vesicular stomatitis virus expressing Zika virus proteins confers protective immunity. *J Immunol*. April 15, 2017;198(8):3023–3028.
 75. Rosenthal KS. Immune peptide enhancement of peptide based vaccines. *Front Biosci*. 2005;10:478–482.
 76. Flower DR. Designing immunogenic peptides. *Nat Chem Biol*. December 2013;9(12):749–753.
 77. Sumathy K, Kulkarni B, Gondu RK, et al. Protective efficacy of Zika vaccine in AG129 mouse model. *Sci Rep*. April 12, 2017;7:46375.
 78. Boigard H, Alimova A, Martin GR, Katz A, Gottlieb P, Galarza JM. Zika virus-like particle (VLP) based vaccine. *PLoS Negl Trop Dis*. May 2017;11(5):e0005608.
 79. Muthumani K, Griffin BD, Agarwal S, et al. In Vivo Protection against ZIKV Infection and Pathogenesis through Passive Antibody Transfer and Active Immunisation with a PrMEnv DNA Vaccine. Vol. 1. 2016:16021.
 80. Tebas P, Roberts CC, Muthumani K, et al. Safety and immunogenicity of an anti-Zika virus DNA vaccine – preliminary report. *N Engl J Med*. October 4, 2017;.
 81. Ishikawa T, Yamanaka A, Konishi E. A review of successful flavivirus vaccines and the problems with those flaviviruses for which vaccines are not yet available. *Vaccine*. March 10, 2014;32(12):1326–1337.
 82. Nybakken GE, Oliphant T, Johnson S, Burke S, Diamond MS, Fremont DH. Structural basis of West Nile virus neutralization by a therapeutic antibody. *Nature*. September 29, 2005;437(7059):764–769.
 83. Zhao H, Fernandez E, Dowd KA, et al. Structural basis of Zika virus-specific antibody protection. *Cell*. August 11, 2016;166(4):1016–1027.
 84. Swanstrom JA, Plante JA, Plante KS, et al. Dengue virus envelope dimer epitope monoclonal antibodies isolated from dengue patients are protective against Zika virus. *MBio*. July 19, 2016;7(4).

85. Ethics Working Group on ZIKV Research, Pregnancy. *Pregnant Women & the Zika Virus Vaccine Research Agenda: Ethics Guidance on Priorities, Inclusion, and Evidence Generation*; June 2017. Baltimore, MD http://guidance.zikapregnancyethics.org/wp-content/uploads/2017/08/Full+Guidance-Pregnant-Women-the-Zika-Virus-Vaccine-Research-Agenda_optimized.pdf.
86. NIH Begins Testing Investigational Zika Vaccine in Humans; 2016. <https://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2016/Pages/Zika-Investigational-Vaccine.aspx>.
87. Inovio Launches Zika Vaccine Trial in Midst of Puerto Rico Epidemic to Explore Early Signals of Vaccine Efficacy; 2016. <http://ir.inovio.com/news/news-releases/news-releases-details/2016/Inovio-Launches-Zika-Vaccine-Trial-in-Midst-of-Puerto-Rico-Epidemic-to-Explore-Early-Signals-of-Vaccine-Efficacy/default.aspx>.
88. World Health Organization. *Emergency Use Assessment and Listing Procedure (EUAL) for Candidate Vaccines for Use in the Context of a Public Health Emergency*; 2015. http://www.who.int/medicines/news/EUAL-vaccines_7July2015_MS.pdf.
89. Pan American Health Organization. Zika Ethics Consultation: Ethics Guidance on Key Issues Raised by the Outbreak. <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28425/1/sequence=11&isAllowed=y>.
90. Coalition for Epidemic Pandemic Preparedness Innovations. www.cepi.net.

CAPÍTULO 6

Vacunas contra la gripe: ¿son eficaces o no?

Biao Wang, PhD

Mark Loeb, MD, MSC, FRCPC

Virus de la gripe humana

La gripe es una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo.¹⁻³ Existen tres tipos de virus de la gripe, A, B y C, capaces de infectar a los seres humanos; los virus de la gripe A y B provocan epidemias anuales.⁴

Los virus de la gripe A se pueden subdividir a su vez en subtipos, atendiendo a dos proteínas que aparecen en su superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N).⁵ Hasta el momento se han descrito 18 tipos de hemaglutinina (H1 a H18) y 11 tipos de neuraminidasa (N1 a N11). Dos de los subtipos de virus de la gripe A que se encuentran en la población humana son el virus de la gripe A (H1N1) y el virus de la gripe A (H3N2). Además de a los seres humanos, los virus de la gripe A también pueden infectar a diversos pájaros y mamíferos, salvajes y domésticos.^{5,6} Los virus de la gripe A experimentan rápidas transformaciones y se adaptan a nuevos anfitriones debido a su alta frecuencia de mutación y a reordenamientos de segmentos genómicos. De esta forma, los virus de la gripe provocan tanto epidemias como pandemias.⁵ A lo largo del siglo pasado se produjeron cuatro pandemias de gripe, todas ellas debidas a virus de tipo A, a saber, la pandemia de 1918 (H1N1), la de 1957 (H2N2), la de 1968 (H3N2) y la de 2009 (H1N1).^{7,8}

Los virus de la gripe B no se clasifican en subtipos, sino en linajes. En la actualidad se conocen dos linajes del virus de la gripe B⁹: B/Yamagata y B/Victoria. Se cree que los virus de la gripe B infectan exclusivamente a los seres humanos y a las focas.¹⁰ Además, los virus de la gripe B mutan más lentamente que los de la gripe A y, en consecuencia, no causan pandemias, como sí hacen los virus de la gripe A.^{9,11}

Las infecciones por los virus de la gripe C son menos frecuentes y provocan enfermedades leves, en comparación con las debidas a los virus de la gripe A y B.^{12,13} Por ello, no se han obtenido vacunas contra los virus de la gripe C para uso humano.

Tipos de vacuna contra la gripe

Aunque se ha tratado de obtener otros tipos de vacunas,^{14,15} los dos tipos principales que se comercializan son las vacunas contra la gripe de virus inactivados (VGVI) y las vacunas contra la gripe de virus vivos atenuados (VGVA).¹⁶⁻¹⁸

Las VGVI se preparan a partir de virus de la gripe muertos. Pueden contener virus completos inactivados (vacunas de virus completo), virus fragmentados mediante detergentes o disolventes (vacunas de virus fragmentados)^{19,20} o HA y NA purificadas (vacunas de subunidades).^{18,21-23} La primera generación de VGVI consistía en partículas víricas completas inactivadas mediante formol o β -propiolactona.²⁴ Desde la década de los setenta, la mayoría de las vacunas utilizadas han sido las de virus fragmentados o las de subunidades.²⁵ Las VGVI inducen una respuesta de anticuerpos IgG en el suero específicos contra una cepa concreta, y su uso está autorizado en sujetos de más de 6 meses de edad.¹⁴

Las VGVA se fabrican a partir de virus de la gripe debilitados. Se obtienen mediante una serie de pases de los virus de la gripe en células específicas exentas de microorganismos patógenos y en determinadas condiciones, lo que conduce a la atenuación de los virus.²⁶⁻²⁸ El desarrollo de una VGVA estable, inmunógena, segura, adaptada al frío y termosensible constituyó un importante logro. La vacunación con VGVA induce la producción de anticuerpos IgG en el suero específicos contra la cepa utilizada, además de respuestas de anticuerpos IgA en las superficies mucosas y de linfocitos T. El uso de las VGVA está autorizado en determinados países para sujetos sanos de edad comprendida entre 2 y 49 años,¹⁴ aunque, según las autoridades sanitarias de estos países, su indicación principal es la vacunación de niños. Es destacable el hecho de que en EE. UU. no se han recomendado en las últimas campañas, si bien volverán a serlo en la campaña de 2018-2019.

Para la producción de VGVI y VGVA se utilizan procedimientos de cultivo en huevos o en células, si bien el primero de estos dos métodos es el que se utiliza para preparar la gran mayoría de las vacunas.^{16,17} La producción de vacunas contra la gripe en células no requiere la utilización de huevos de gallina, sino que los virus se cultivan en células animales. La tecnología de cultivo celular presenta la ventaja de que el proceso de fabricación de la vacuna se puede poner en marcha más rápidamente. De esta manera, se puede responder más velozmente ante la aparición de una pandemia.²⁹⁻³¹ Además, en EE. UU. se han autorizado vacunas intradérmicas y basadas en hemaglutinina recombinante.

Formulación de las vacunas contra la gripe

Desde el aislamiento del primer virus de la gripe, el desarrollo de las vacunas contra la gripe ha ido evolucionando a lo largo de más de 80 años según se iban conociendo mejor los diferentes virus de la gripe.³²

En 1936 se obtuvo en Rusia la primera vacuna contra la cepa A/PR8 (H1N1) del virus de la gripe, poco tiempo después de su aislamiento.³³ Se trataba de una VGVA y fue muy utilizada en ese país.^{34,35} En 1940 se aisló el primer virus de la gripe B, el virus B/Lee.³⁶ Poco tiempo después de este descubrimiento, en 1942, el ejército de EE. UU. obtuvo una vacuna bivalente contra A/PR8 y B/Lee, con objeto de proteger a sus tropas durante la Segunda Guerra Mundial, y cuyo uso se extendió después de 1945 a la población civil.^{37,38} Esta fue la primera VGVI.²⁸

En 1958, la identificación del virus H2N2 puso de manifiesto la necesidad de obtener vacunas trivalentes contra la gripe.^{39,40} Desde 1973, la Organización Mundial de la Salud (OMS), basándose en datos de vigilancia epidemiológica a nivel mundial, publica anualmente unas recomendaciones sobre la composición de las vacunas contra la gripe para cada campaña. Desde 1992, las recomendaciones son diferentes según se trate del hemisferio norte o del sur. Hasta 2012, todas las vacunas recomendadas por la OMS eran trivalentes, con dos cepas de virus de la gripe A (es decir, H1N1 y H3N2) y una cepa de virus de la gripe B (linajes B/Victoria o B/Yamagata). Desde 2013, la OMS viene recomendando una vacuna tetravalente, con la adición de una segunda cepa de la gripe B, al haberse constatado lo errático de las predicciones relativas a la circulación del virus de la gripe B en el pasado.²⁸

Diseño de estudios de eficacia y efectividad de las vacunas

La capacidad protectora de una vacuna es un parámetro importante para considerar a la hora de diseñar políticas de salud pública, así como en la práctica clínica.⁴¹ La capacidad protectora de una vacuna se suele medir en términos de eficacia y efectividad. La eficacia de una vacuna se refiere a los efectos de la vacuna constatados en estudios controlados aleatorizados (ECA), mientras que la efectividad de la misma hace alusión a los efectos de la vacuna puestos de manifiesto en estudios observacionales.⁴¹⁻⁴³ Los estudios de eficacia de las vacunas contra la gripe mediante ECA, aun siendo más rigurosos, presentan una serie de problemas, entre los que se incluyen la existencia de solamente uno o dos períodos de reclutamiento por campaña, la inclusión únicamente de sujetos sanos, su baja potencia para determinar la eficacia según el subtipo y la imposibilidad de aplicar los resultados de una campaña a las siguientes. Por ello, son más frecuentes los estudios encaminados a determinar la efectividad de las vacunas contra la gripe.⁴⁴

Aunque se pueden utilizar diversos tipos de estudio para medir la efectividad de la vacuna contra la gripe,⁴⁵⁻⁴⁸ el diseño de test negativo de casos se ha convertido en el preferido para este fin.⁴⁹ Los estudios de test negativo son una modificación de los estudios tradicionales de casos y controles, pero en ellos los sujetos no se asignan al grupo de casos o al de controles al iniciarse el estudio. En un estudio test negativo se incorporan al estudio pacientes que acuden a consulta aquejados de una enfermedad respiratoria aguda, y se analiza si están infectados por el virus de la gripe mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Se adscribe a los sujetos con un resultado positivo en esta prueba al grupo de casos, mientras que los que tienen un resultado negativo se clasifican como controles. Seguidamente, se estima la efectividad de la vacuna contra la gripe calculando la relación entre el porcentaje de sujetos vacunados en el grupo de casos frente al porcentaje en el grupo de controles.⁴⁹⁻⁵³

Se han llevado a cabo numerosos estudios de test negativo para evaluar la efectividad de las vacunas contra la gripe.⁴⁴ La popularidad de este método se ha cimentado fundamentalmente en lo sencillo de su implementación. Además, se han realizado estudios que han demostrado la validez de la estimación de la efectividad de las vacunas mediante estudios de test negativo, así como la falta de sesgo en supuestos muy diversos.⁵⁰

Criterios de valoración en los estudios de eficacia y efectividad de las vacunas contra la gripe

Se han empleado diversos criterios de valoración para los estudios de eficacia y efectividad de las vacunas contra la gripe. Los criterios de valoración se pueden clasificar en función de su especificidad con respecto a la infección por el virus de la gripe y la gravedad de la enfermedad. Un ejemplo de criterio de valoración de especificidad alta es la confirmación de la infección por el virus de la gripe mediante pruebas analíticas, mientras que uno de especificidad baja es la presencia de síntomas compatibles con la gripe. Los criterios de valoración muy específicos suelen ir asociados a mayores disminuciones del riesgo relativo. En algunas ocasiones, los criterios de valoración utilizados en estos estudios se clasifican también según la gravedad de las enfermedades. Entre los criterios de valoración utilizados se encuentran: 1) infección respiratoria aguda grave; 2) cualquier tipo de neumonía que requiera ingreso hospitalario, y 3) la mortalidad por cualquier causa. Estos criterios de valoración son inespecíficos, pero se suelen utilizar porque proporcionan información importante a los diseñadores de políticas de salud pública acerca de los problemas que generan las enfermedades gripales.^{48,54}

Existe un gran número de publicaciones sobre la eficacia y la efectividad de las vacunas contra la gripe en diversas poblaciones, entre las que se encuentran las de niños sanos, adultos sanos, ancianos y sujetos con diversas enfermedades. También se han publicado varias revisiones sistemáticas y metaanálisis que han recopilado los múltiples datos de que se dispone acerca de la eficacia y la efectividad de las vacunas contra la gripe.⁵⁵ Los datos que se presentan en este capítulo se han extraído, cuando ha sido posible, de estas revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Remschmidt et al. han destacado la notable heterogeneidad de estas revisiones sistemáticas y metaanálisis acerca de la eficacia y la efectividad de las vacunas contra la gripe.⁵⁵ Con objeto de obtener datos comparables, hemos extraído principalmente dos tipos de datos estratificados de acuerdo con los dos tipos de vacuna más importantes (es decir, VGVI y VGVA): 1) eficacia constatada en un ECA de la vacuna contra la gripe frente a la infección por el virus de la gripe, confirmada mediante pruebas analíticas (resultados positivos en los cultivos o en la RT-PCR), y 2) efectividad deducida en estudios observacionales de la vacuna contra la gripe frente a casos clínicos de gripe diagnosticados clínicamente (es decir, enfermedad compatible con gripe).

Efecto directo en diferentes poblaciones

Niños sanos

Entre 2004 y 2013 se han publicado 10 revisiones sistemáticas o metaanálisis (tabla 6-1).^{43,56-64} Entre ellos se encuentran tres revisiones sistemáticas llevadas a cabo por la Colaboración Cochrane. La primera revisión sistemática Cochrane se publicó en 2005 y se actualizó en 2008 y 2012, con resultados parecidos.^{57,61,63}

Tabla 6-1

Eficacia y efectividad de la vacuna contra la gripe en niños sanos según los metaanálisis

Artículo	Año de publicación	Fecha final de la búsqueda	Tipo de vacuna	Grupo de edad	Coincidencia con la cepa	EFICACIA FRENTE A LA GRIPE CONFIRMADA EN EL LABORATORIO		EFECTIVIDAD FRENTE A ENFERMEDAD GRIPAL	
						Magnitud del efecto	Número de estudios	Magnitud del efecto	Número de estudios
Zangwill y Belshe ⁵⁶	2004	ND	VGVI	≤ 9	ND	63% (45-70%)	5		
Jefferson et al. ⁵⁷	2005	Mayo, 2004	VGVA	≤ 18	ND	79% (48-92%)	4	38% (33-43%)	12
			VGVI	≤ 18	ND	65% (47-76%)	8	28% (22-33%)	6
Negri et al. ⁵⁸	2005	Diciembre, 2003	VGVA	≤ 18	ND	80% (53-91%)	6	34% (31-38%)	10
			VGVI	≤ 18	ND	65% (45-77%)	6	33% (22-42%)	8
Manzoli et al. ⁵⁹	2007	Mayo, 2005	VGVA	≤ 18	ND	72% (38-87%)	7	35% (30-40%)	10
			VGVI	≤ 18	ND	62% (45-75%)	11	45% (33-55%)	9
Rhorer et al. ⁶⁰	2009	ND	VGVA: año 1, una dosis	≤ 17	Si	60% (51-68%)	4		
			VGVA: año 1, dos dosis		Si	77% (72-80%)	6		
			VGVA: año 2, revacunación		Si	87% (81-90%)	4		
Jefferson et al. ⁶¹	2008	Diciembre, 2007	VGVA	≤ 17	ND	82% (71-89%)	5	33% (28-38%)	8
			VGVI	≤ 17	ND	59% (41-71%)	5	36% (24-46%)	5
Ambrose et al. ⁶²	2012	ND	VGVA: año 1, una dosis	≤ 17	Agregado	79% (73-83%)	5		
			VGVA: año 1, dos dosis	≤ 17	Si	83% (78-87%)	5		
			VGVA: año 2, revacunación		Agregado	78% (72-82%)	4		
					Si	87% (82-91%)	4		
Jefferson et al. ⁶³	2012	Noviembre, 2011	VGVA	≤ 17	ND	80% (68-87%)	7	33% (28-38%)	13
			VGVI	≤ 17	ND	59% (41-71%)	7	36% (24-46%)	7
Osterholm et al. ⁶⁴	2012	Febrero, 2011	VGVA	2-7 años	Agregado	83% (69-91%)	7		
Lukic et al. ⁶⁴	2013	ND	VGVA	≤ 18	Si	83% (78-89%)	ND	31% (25-40%)	ND
			VGVI	≤ 18	Agregado	67% (58-78%)	ND	33% (20-53%)	ND

ND, no disponible; VGVA, vacuna contra la gripe de virus vivos atenuados; VGVI, vacuna contra la gripe de virus inactivados.

Según estos 10 estudios, la eficacia de las VGVI contra la infección por el virus de la gripe confirmada mediante pruebas analíticas osciló entre el 59 y el 67%, y la efectividad de las VGVI frente a casos de enfermedad compatible con gripe osciló entre el 28 y el 45%. En el caso de las VGVA, estos rangos variaron entre el 72 y el 87% de eficacia y entre el 31 y el 38% de efectividad. Estos resultados indican que las VGVA son más eficaces y más efectivas que las VGVI. No obstante, debemos ser cautos ante estas observaciones, ya que las diferencias no fueron consecuencia de una comparación directa entre las VGVA y las VGVI en un mismo estudio.⁶⁴ De hecho, en un reciente estudio clínico aleatorizado por conglomerados (ECAC) llevado a cabo por Loeb et al.

no se han encontrado diferencias de eficacia entre la VGVA y la VGVI.⁶⁵

Hay que destacar que estos datos son aplicables exclusivamente a los niños de 2 a 17 años. Los datos de niños menores de 2 años son más limitados. De hecho, solo hemos encontrado un estudio en que se estudió esta población. Teniendo en cuenta que se ha recomendado el uso de las VGVI en varios países, entre los que se encuentran EE. UU. y Canadá, en niños de entre 6 y 24 meses, es imprescindible llevar a cabo urgentemente más estudios en esta población.⁶³

Otra conclusión destacable a la que se llega al analizar los datos obtenidos es la notable diferencia entre la eficacia y la efectividad, tanto en las VGVI como en las VGVA; la eficacia fue sistemáticamente mayor que la efectividad, incluso cuando en los dos estudios se utilizó como criterio de valoración la gripe confirmada mediante pruebas analíticas. Hay muchos factores que pueden explicar estas discrepancias. Uno de ellos es que los estudios de eficacia suelen realizarse mediante ECA, que tienen menos sesgo que los estudios observacionales que suelen utilizarse para evaluar la efectividad.⁴¹ No obstante, las importantes diferencias observadas ponen de manifiesto los retos a que nos enfrentamos a la hora de obtener vacunas prácticas y efectivas contra los virus de la gripe.

En la mayoría de los metaanálisis en que se estudió esta población no se especificó si existían o no diferencias entre los virus circulantes y los utilizados para la elaboración de la vacuna, es decir, coincidencia de virus. En los que sí se tuvo en consideración esta diferencia, la eficacia de las vacunas (todas ellas VGVA) fue ligeramente mayor cuando los tipos de virus coincidían.^{60,62}

En conclusión, las vacunas contra la gripe administradas a niños sanos de entre 2 y 17 años presentan una eficacia moderada y una efectividad considerablemente menor en la práctica, tanto en el caso de las VGVA como en el de las VGVI. No existen suficientes datos acerca de la eficacia y la efectividad de estas vacunas en los niños menores de 2 años, pero, pese a ello, el uso de las VGVI se ha venido recomendando para niños de entre 6 meses y 2 años de edad.

Adultos jóvenes sanos

Hemos localizado cinco revisiones sistemáticas o metaanálisis de adultos jóvenes sanos con edades comprendidas entre 15 y 65 años, aunque el límite inferior de edad varió ligeramente de un estudio a otro (tabla 6-2).^{43,66-69} La primera revisión la publicaron en 2004 Villari et al., y en ella no se menciona qué tipos de vacuna se emplearon.⁶⁶

Tabla 6-2

Eficacia y efectividad de la vacuna contra la gripe en adultos

sanos según los metaanálisis

Artículo	Año de publicación	Fecha final de la búsqueda	Grupo de edad	Tipo de vacuna	Coincidencia con la cepa	EFICACIA FRENTE A LA GRIPE CONFIRMADA EN EL LABORATORIO		EFECTIVIDAD FRENTE A ENFERMEDAD GRIPAL	
						Magnitud del efecto	Número de estudios	Magnitud del efecto	Número de estudios
Villari et al. ⁶⁶	2004	Diciembre, 2002	15-65	ND		63% (53-71%)	25	22% (16-28%)	49
Demicheli et al. ⁶⁷ (RC)	2007	Enero, 2006	16-65	VGVA	Agregado	62% (45-73%)	6	10% (4-16%)	6
					Si	56% (19-76%)	2	8% (de -1 a 24%)	2
					No	64% (18-84%)	2	11% (3-18%)	3
				VGVI parenteral	Agregado	65% (51-75%)	15	23% (13-32%)	20
					Si	80% (56-91%)	7	30% (17-41%)	10
					No	50% (27-65%)	5	12% (de -8 a 28%)	8
				VGVI aerosol	Agregado			42% (17-60%)	4
					Si			53% (de -13 a 81%)	2
					No			37% (de -7 a 63%)	2
Jefferson et al. ⁶⁸ (RC)	2010	Junio, 2010	16-65	VGVA	Agregado	62% (45-73%)	6	10% (4-16%)	6
					Si	56% (19-76%)	2	8% (de -12 a 24%)	2
					No	64% (18-84%)	2	11% (3-18%)	3
				VGVI parenteral	Agregado	61% (48-70%)	17	29% (11-29%)	22
					Si	73% (54-84%)	8	30% (17-41%)	10
					No	44% (23-59%)	6	7% (de -9 a 21%)	9
				VGVI aerosol	Agregado			42% (17-60%)	4
					Si			53% (de -13 a 81%)	2
					No			37% (de -7 a 63%)	2
Osterholm et al. ⁴³	2012	Febrero, 2011	18-64	VGVI	Agregado	59% (51-67%)	8		
Demicheli	2014	Mayo, 2013	16-65	VGVA	Agregado	53% (38-	9	10% (4-	6

et al. ⁶⁹ (RC)						65%)		16%)	
					Si	45% (18-63%)	4	8% (de -12 a 24%)	2
					No	56% (32-73%)	3	11% (3-18%)	3
				VGVI parenteral	Agregado	62% (56-67%)	22	17% (13-22%)	16
					Si	63% (55-69%)	12	17% (11-23%)	7
					No	56% (44-65%)	7	18% (10-25%)	7
				VGVI aerosol	Agregado				
					Si	62% (de -2 a 86%)	1		
					No				

ND, no disponible; RC, revisión Cochrane; VGVA, vacuna contra la gripe de virus vivos atenuados; VGVI, vacuna contra la gripe de virus inactivados.

Entre estas cinco revisiones se encuentran tres revisiones sistemáticas Cochrane, la más reciente publicada en 2014.⁶⁷⁻⁶⁹ Las revisiones Cochrane tienen en cuenta las diferencias entre estudios llevados a cabo con VGVA, VGVI parenterales y VGVI en aerosol, así como entre la existencia o no de una coincidencia entre el virus circulante y el utilizado en la vacuna.

En estos estudios, la eficacia de la VGVI parenteral contra la infección por el virus de la gripe confirmada mediante pruebas analíticas osciló entre el 73 y el 85% cuando existía una coincidencia de virus, y entre el 44 y el 56% cuando no era así o cuando no se conocía este dato. En el estudio más reciente, la eficacia agregada, sin tener en cuenta la coincidencia del tipo de virus, fue del 62% (56-67%), una cifra comparable a los frecuentemente citados resultados de Osterholm et al. (59% [51-67%]).^{43,69} La efectividad de la VGVI parenteral frente a casos de gripe definidos clínicamente osciló entre el 17 y el 30% cuando existía coincidencia de virus, y entre el 7 y el 18% cuando no era así. La eficacia agregada en el estudio más reciente, sin tener en cuenta la coincidencia del tipo de virus, fue del 17% (13-22%). La coincidencia o no del tipo de virus condicionó de forma importante la eficacia y la efectividad de las VGVI parenterales.

En el caso de la VGVA, la eficacia contra la infección por el virus de la gripe confirmada mediante pruebas analíticas en el estudio más reciente fue del 45% cuando coincidían el virus circulante y el de la vacuna, y del 57% cuando esto no era así, con un resultado agregado del 53%. La efectividad de la vacuna frente a casos de gripe definidos clínicamente en el estudio más reciente fue del 8% cuando existía coincidencia de virus y del 11% cuando esto no era así, con un resultado agregado del 10%. Estos resultados parecen paradójicos, ya que la eficacia de las VGVA fue mayor cuando el tipo de virus circulante y el de la vacuna no coincidían.⁶⁹

Al igual que en el caso de los niños, se observaron diferencias considerables entre la eficacia y la efectividad, tanto en las VGVA como en las VGVI. Además, tanto la eficacia como la efectividad fueron menores en esta

población que en la de los niños sanos.

De la misma manera, las revisiones indican que en personas adultas sanas no existen grandes diferencias entre las VGVA y las VGVI en lo referente a eficacia y efectividad.

Personas mayores

Hemos localizado siete revisiones sistemáticas o metaanálisis en los que se incluyeron personas a partir de los 65 años, el primero publicado en 1995 y el último en 2017 (tabla 6-3).⁷⁰⁻⁷⁷ Entre ellos se encuentran dos revisiones sistemáticas Cochrane, la primera publicada en 2005 y actualizada posteriormente en 2010.^{72,73} Todas las vacunas estudiadas fueron VGVI. Una de las revisiones se centró en la VGVI-MF59, y la otra en VGVI en altas dosis específicamente.^{75,76} Únicamente la revisión Cochrane más reciente presenta datos sobre eficacia y efectividad;⁷³ las otras seis aportan datos solamente sobre una o la otra.

Tabla 6-3

Eficacia y efectividad de la vacuna contra la gripe en personas mayores según los metaanálisis

Artículo	Año de publicación	Fecha final de la búsqueda	Tipo de vacuna	Grupo de edad	Coincidencia con la cepa	EFICACIA FRENTE A LA GRIPE CONFIRMADA EN EL LABORATORIO		EFECTIVIDAD FRENTE A ENFERMEDAD GRIPAL	
						Magnitud del efecto	Número de estudios	Magnitud del efecto	Número de estudios
Gross et al. ⁷⁰	1995	ND	VGVI	≥ 65 años	ND			56% (39-68%)	20
Vu et al. ⁷¹	2002	Diciembre, 2000	VGVI	≥ 65 años	ND			35% (19-47%)	3
Jefferson et al. ⁷²	2005	Diciembre, 2004	VGVI	≥ 65 años	Sí			23% (6-36%)	16
Jefferson et al. ⁷³	2010	Octubre, 2009	VGVI	≥ 65 años	Agregado	58% (34-73%)	3	25% (13-35%)	25
Darvishian et al. ⁷⁴	2014	Septiembre, 2011	VGVI	≥ 60 años	ND			36% (de -29 a 68%)	4
Domnich et al. ⁷⁵	2016	Abril, 2016	VGVI-MF59	≥ 65 años	ND			95% (47-100%)	11
Wilkinson et al. ⁷⁶	2017	ND	VGVI, dosis alta	≥ 65 años	ND	24% (10-35%)	2		

ND, no disponible; VGVI, vacuna contra la gripe de virus inactivados.

Dos de estas revisiones, las de Jefferson et al.⁷³ y Wilkinson et al.,⁷⁶ proporcionan información sobre la eficacia de la vacuna. Los resultados obtenidos en la revisión de Jefferson establecen una eficacia del 58% (34-73%). Este resultado se refiere a cualquier tipo de VGVI y se obtuvo a partir de tres estudios. La revisión de Wilkinson incluye solamente estudios con VGVI en dosis altas, y en ella se observó una disminución del 24% (10-35%) con

respecto a dos ECA realizados por DiazGranados et al.^{78,79} Al ser tan limitado el número de estudios, los autores no llegaron a ninguna conclusión acerca de la eficacia de las vacunas en la población de personas mayores.^{73,76}

Existen hasta la fecha seis estudios que aportan datos relativos a la efectividad de las vacunas.⁷⁰⁻⁷⁵ En cinco de ellos se estudiaron las VGVI en general, con resultados que oscilaron entre el 23 y el 56%. No obstante, el más reciente, publicado en 2014 por Darvishiar et al., indica que la vacunación con VGVI no conllevó ninguna reducción alguna de los casos de gripe diagnosticados por su expresión clínica.⁷⁴ En un estudio de Domnich et al. en el que se utilizó VGVI-MF59, sí que se observó una disminución del 94% de casos de enfermedad compatible con gripe entre las personas residentes en centros para mayores.⁷⁵

En resumen, no existen pruebas sobre la eficacia y la efectividad de las vacunas contra la gripe en la población de personas mayores. Parece que las VGVI con adyuvante sí que son efectivas a la hora de prevenir los casos de gripe definida por criterios clínicos en las personas residentes en centros para mayores.

Mujeres embarazadas

Desde la pandemia de gripe de 1918, la infección por el virus de la gripe se considera causa de enfermedad grave en mujeres embarazadas,⁸⁰⁻⁸² así como en los niños a los que dan a luz.⁸³⁻⁸⁵ Un estudio reciente demuestra que el riesgo de hospitalización por infección con el virus de la gripe es mayor en las mujeres embarazadas que en las que no lo están (cociente de posibilidades [*odds ratio*]: 2,44; intervalo de confianza del 95%: 1,22-4,87).⁸⁶ Los niños < 6 meses infectados por el virus de la gripe constituyen el grupo de edad con mayor riesgo de hospitalización.⁸⁷ Aunque no se conocen bien las razones por las que la gravedad de la gripe es mayor durante el embarazo, se cree que en gran medida esto puede deberse a los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo.⁸⁸ Las investigaciones han demostrado que la vacunación durante el embarazo puede proteger directamente a la mujer, y también al recién nacido, como consecuencia de la transferencia de anticuerpos maternos.^{89,90}

Aunque a las mujeres embarazadas se las considera en muchos países un grupo de alto riesgo a la hora de establecer prioridades para la vacunación anual contra la gripe, hay pocos estudios sobre la eficacia y efectividad de las vacunas en este subgrupo de la población.^{88,91,92} Una reciente revisión ha puesto de manifiesto que hasta el año 2016 solamente se habían llevado a cabo tres estudios clínicos en este sentido (tabla 6-4).⁸⁸ Ninguno de estos tres estudios se realizó en países desarrollados. El primero se llevó a cabo en Bangladés y en él se incluyó a 340 mujeres embarazadas.⁹² Los resultados indican que la eficacia y la efectividad en los niños menores de 6 meses fueron del 63 y del 29%, respectivamente. Por su parte, en las mujeres, la

efectividad fue del 36%; en este caso no se aportaron datos sobre la eficacia de la vacuna. Todos los resultados fueron estadísticamente significativos. El segundo estudio clínico se llevó a cabo en Sudáfrica, y en él participaron 194 mujeres infectadas por el VIH y 2.116 que no lo estaban.⁹³ Los resultados indicaron que la eficacia de la vacuna fue significativa tanto en los niños menores de 6 meses como en sus madres, y la magnitud del efecto en el subgrupo sin infección por el VIH fue del 49 y del 50%, respectivamente. No obstante, la efectividad de la vacuna frente a enfermedad compatible con la gripe no fue significativa ni en los niños ni en sus madres, y se aproximó al 0%. En el grupo con una infección por el VIH, la vacunación contra la gripe careció de eficacia frente a la gripe confirmada mediante pruebas analíticas, así como de efectividad frente a la gripe definida con criterios clínicos. El tercer y último de estos estudios clínicos se llevó a cabo en Nepal con una extensa muestra de 3.693 sujetos.⁹⁴ La eficacia de la vacuna en los recién nacidos fue del 30%, un valor estadísticamente significativo. En sus madres, la eficacia fue también del 30%, pero en este caso sin ninguna significación estadística.

Tabla 6-4

Eficacia y efectividad de las vacunas en mujeres embarazadas y en neonatos según ECA recientes

	ZAMA ET AL. ⁹²	MAHDI ET AL. ⁹³		STENIHOFF ET AL. ⁹⁴
		SUDÁFRICA		
Localización	Bangladés	Sudáfrica (VIH negativos)	Sudáfrica (VIH positivos)	Nepal
Tamaño de la muestra	340	2.116	194	3.693
RESULTADO MATERNO				
Eficacia frente a la gripe confirmada en el laboratorio	ND	50% (15-71%)	58% (0-82%)	31% (de -11 a 56%)
Efectividad frente a enfermedad gripal	36% (4-57%)	4% (de -16 a 21%)	0% (de -64 a 38%)	ND
RESULTADO EN RECIÉN NACIDOS				
Eficacia frente a la gripe confirmada en el laboratorio	63% (5-85%)	49% (12-70%)	27% (de -132 a 77%)	30% (5-49%)
Efectividad frente a enfermedad gripal	29% (7-46%)	-2% (de -10 a 6%)	-2% (de -26 a 17%)	ND

ND, no disponible.

En conclusión, las pruebas que aportan estos estudios clínicos indican que la vacunación contra la gripe en las mujeres embarazadas aporta una moderada protección tanto a las madres como a sus hijos.

Protección indirecta e inmunidad de grupo

Además de proteger directamente a los sujetos vacunados, las vacunas también protegen indirectamente a los que no lo han sido.^{95,96} Esta protección indirecta se denomina inmunidad de grupo, y se define como «la resistencia a que una enfermedad se propague en un grupo en el que una alta proporción de los miembros son inmunes a ella, lo que reduce la probabilidad de que un sujeto enfermo establezca contacto con otro sensible a la enfermedad».⁹⁷

En los últimos años se ha ido prestando cada vez más atención a estrategias de vacunación que promueven la inmunidad de grupo frente a la gripe y, por tanto, protegen a la población más vulnerable, como las personas mayores de 65 años y los niños más pequeños, debido a los problemas que plantea la vacunación directa de estos sujetos.^{98,99}

Por ejemplo, en el caso de las personas mayores, la gripe es una de las principales causas de muerte, y se asocia a entre 250.000 y 500.000 fallecimientos anuales en el mundo.¹⁰⁰ La vacunación directa no ha dado buenos resultados en esta población, ya que las personas mayores presentan inmunosenescencia y su respuesta inmunitaria tras la administración de las vacunas es limitada.⁷³

Los niños pequeños presentan tasas de hospitalización debida a la gripe confirmada mediante pruebas analíticas parecidas a las de las personas mayores, y son el sector de la población que más acude a las consultas externas debido a enfermedades gripales. Una estrategia de vacunación directa contra la gripe tampoco es adecuada en este caso. Por ejemplo, no se dispone de vacunas para bebés < 6 meses. En el caso de niños < 9 años, las dos dosis de VGVI se administran con una separación de 4 semanas, por lo que durante este intervalo la protección puede ser subóptima.

Efectos indirectos de la vacunación en los niños

Debido a sus numerosos contactos sociales, al largo período de incubación del virus y a la alta prevalencia de infección por el virus, los niños en edad escolar son importantes transmisores del virus de la gripe en la comunidad. Por ello, se cree que la vacunación infantil ejerce un efecto protector sobre el resto de los miembros de la comunidad. En las últimas décadas, los investigadores han dedicado importantes esfuerzos a la evaluación de la protección indirecta que aporta la vacunación infantil contra la gripe al resto de la comunidad.¹⁰¹⁻¹⁰³

Disponemos de dos revisiones sistemáticas o metaanálisis en que se estudian los efectos beneficiosos indirectos que obtiene la comunidad al vacunar a los niños contra la gripe, el primero publicado en 2006 por Jordan et al.,¹⁰⁴ en el que se incluyen 11 estudios realizados hasta el año 2004. El otro, más reciente, fue publicado en 2017 por Yin et al.,¹⁰⁵ añadiendo 19 estudios

más que se llevaron a cabo posteriormente. De los 30 estudios realizados hasta la fecha en que se aborda esta cuestión, 9 han sido ECAC realizados en comunidades de distintas características, y 1 de ellos no se fue totalmente aleatorizado. Los 21 estudios restantes fueron de naturaleza observacional o ecológica, que se consideran de menor calidad a la hora de proporcionar pruebas.

Los resultados agregados de los ocho ECAC totalmente aleatorizados han demostrado que: 1) la capacidad de protección indirecta de la comunidad debida a la vacunación de niños en edad escolar es del 60% (41-72%); 2) la capacidad de protección indirecta de los miembros del núcleo familiar debida a la vacunación de estos niños es del 8% (de -46 a 35%), y 3) la capacidad de protección indirecta de los miembros del núcleo familiar debida a la vacunación de niños en edad preescolar es del 22% (1-38%). De estos datos se deduce que la vacunación de los niños contra la gripe aporta protección indirecta en algunos ámbitos, pero no en todos. Esto plantea una serie de preguntas que aún carecen de respuesta: ¿cuáles son los ámbitos en que es posible que se desarrolle inmunidad de grupo? ¿Cuál es la cobertura vacunal mínima para que se produzca inmunidad de grupo en estos ámbitos? ¿Cuál es la relación coste-efectividad de esta estrategia? Para responder a estas preguntas son precisos todavía más esfuerzos investigadores.⁹⁹

Efectos indirectos de la vacunación del personal sanitario

Durante la estación de la gripe se producen gran cantidad de infecciones, con síntomas clínicos o sin ellos, entre el personal sanitario, es decir, enfermeros, médicos y celadores. Debido a la naturaleza de su trabajo, el personal sanitario puede transmitir los virus de la gripe a poblaciones de alto riesgo, como a personas mayores establecidas en residencias o a pacientes de larga estancia ingresados en el hospital. Por ello, el personal sanitario es otro de los objetivos de las autoridades sanitarias a la hora de vacunar poblaciones concretas para proporcionar una protección indirecta a los grupos de alto riesgo.

Hemos localizado seis revisiones sistemáticas o metaanálisis en los que se sintetizan los datos acerca del efecto indirecto de la vacunación contra la gripe del personal sanitario sobre la morbilidad y la mortalidad de los pacientes; el primero se publicó en 2006, y el último, en 2016.¹⁰⁶⁻¹¹¹

Según estas revisiones, hasta 2016 se habían llevado a cabo cuatro ECAC en hospitales o centros de larga estancia. En la revisión sistemática de Ahmed et al.¹⁰⁹ se agregaron los resultados de estos cuatro ECAC y se llegó a las siguientes conclusiones: 1) el efecto protector indirecto frente a la mortalidad por cualquier causa fue del 29% (15-41%); 2) el efecto protector indirecto frente a las enfermedades gripales fue del 42% (27-54%), y 3) el efecto protector indirecto frente a la hospitalización por cualquier causa y frente a la

gripe confirmada mediante pruebas analíticas no fue estadísticamente significativo. No obstante, la calidad de estos resultados se consideró entre baja y moderada, debido a limitaciones de los estudios, como el riesgo de sesgo, la naturaleza indirecta de los efectos estudiados y la imprecisión. De hecho, un análisis más reciente y detallado de estos cuatro ECAC indica que en la obtención de los resultados de estos estudios se violó el principio matemático básico de dilución, y se atribuyeron a la vacunación del personal sanitario disminuciones muy grandes y poco plausibles del riesgo de los pacientes.¹¹² En consecuencia, se ha cuestionado mucho la validez de estos estudios.

Pese al hecho de que > 40 países han recomendado la vacunación del personal sanitario contra la gripe, la investigación en torno a los efectos de estas políticas sanitarias es escasa, especialmente en lo que se refiere a la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Teniendo en cuenta la cantidad y la calidad de los estudios llevados a cabo en este sentido, no se puede llegar a ninguna conclusión fiable acerca de la influencia de la vacunación del personal sanitario sobre la morbilidad y la mortalidad de los pacientes atendidos.

Vacunación repetida

La vacunación anual contra la gripe se recomienda en muchos países del mundo, EE. UU. y Canadá entre ellos. Sin embargo, no se conocen bien los efectos de la vacunación repetida contra la gripe.¹¹³

Durante la década de los setenta ya se advirtió que la vacunación repetida contra la gripe podría tener efectos negativos sobre la forma de actuar de las vacunas. Hoskins et al. investigaron tres brotes de gripe A en un internado británico en 1972 (A/England/42/72), 1974 (A/Port Chalmers) y 1976 (A/Victoria), y demostraron que la vacunación en las primeras estaciones puede alterar el riesgo de gripe en sucesivas estaciones.¹¹⁴ Otro estudio llevado a cabo en Australia al mismo tiempo demostró que la VGVI confería buena protección contra la cepa A/Victoria/75 (H3N2) del virus de la gripe a los trabajadores sanitarios que no habían sido vacunados anteriormente o que habían sido vacunados pocas veces, pero que esta misma vacuna no ejercía efecto alguno sobre los que habían sido vacunados anteriormente.¹¹⁵

Los resultados de estos dos estudios generaron preocupación con respecto a la política de vacunación anual recomendada en EE. UU., lo que condujo a Keitel et al. a realizar un estudio de 5 años de duración (1983-1988) acerca del efecto de la vacunación anual de los adultos sobre la respuesta de anticuerpos en el suero y sobre la eficacia de la vacuna contra la infección y la enfermedad gripal.^{116,117} Los resultados de este estudio mostraron que «no existen diferencias reproducibles entre la eficacia de la vacunación inicial contra la gripe y la de las revacunaciones anuales». No obstante, estas conclusiones pueden no ser válidas debido a diversas limitaciones del estudio, como la insuficiente asignación aleatoria de los participantes, la utilización de la seroconversión como criterio de valoración principal y el pequeño número de casos de gripe en cada uno de los grupos de vacunación.

La variación observada en los estudios de Hoskins y Keitel sobre la eficacia de la vacunación repetida condujo a Smith et al. a enunciar la «hipótesis de la distancia antigénica», que elaboraron mediante un modelo de simulación con ordenador.¹¹⁸ Según la hipótesis de la distancia antigénica, la variación en la eficacia de la vacunación repetida se debería a las diferencias en las distancias antigénicas entre las cepas utilizadas para elaborar las vacunas y entre las cepas de las vacunas y la cepa epidémica. Este modelo predice adecuadamente las eficacias de las vacunas observadas en los estudios de Hoskins y Keitel. La hipótesis de la distancia antigénica ha servido como marco teórico para explicar la variabilidad de la eficacia de la vacunación repetida contra la gripe. No obstante, presenta importantes limitaciones, entre las que se encuentran: 1) este marco teórico solo toma en consideración la vacunación de la campaña precedente, por lo que no está claro si las vacunaciones más antiguas también influyen, y 2) la hipótesis se basa exclusivamente en la respuesta de anticuerpos inhibidores de la

hemaglutinación (IH), sin que se conozca la importancia de otros componentes de la respuesta inmunitaria.

La cuestión de la vacunación repetida contra la gripe ha vuelto a suscitar últimamente recelos.^{113,119-121} En un reciente metaanálisis se ha demostrado que la vacunación repetida pudiera tener efectos negativos sobre la efectividad de la vacuna, especialmente en el caso de H3N2.¹²²⁻¹²⁴ Desde el estudio de 5 años llevado a cabo en la década de los ochenta, solo se han llevado a cabo estudios observacionales sobre la vacunación repetida. Nuestros conocimientos acerca de los mecanismos inmunitarios y de la importancia clínica de la vacunación repetida contra la gripe siguen siendo muy escasos.

Conclusión

Aunque se han llevado a cabo muchos estudios para evaluar el funcionamiento de las vacunas contra la gripe, entre los que se encuentran ECA y revisiones, sus muchas limitaciones hacen difícil extraer conclusiones válidas de ellos. La eficacia de las VGVA y de las VGVI se ha demostrado en niños sanos de edad superior a 2 años y en adultos. No obstante, existen muchas discrepancias entre la eficacia y la efectividad de las vacunas, incluso en los casos de gripe confirmada, y la efectividad es la mayoría de las veces menor que la eficacia.

Aunque las autoridades sanitarias de muchos países recomiendan la vacunación anual de grupos de alto riesgo, como los niños de entre 6 meses y 2 años, las personas mayores de 65 años y las mujeres embarazadas, sorprendentemente existen muy pocas pruebas de alta calidad (es decir, ECA) que avalen estas recomendaciones. Otro problema que plantea la vacunación anual son las posibles consecuencias negativas de las vacunaciones repetidas. Han pasado casi 40 años desde que se llamó la atención sobre esta cuestión, en la década de los setenta, y todavía seguimos sin conocer bien los mecanismos inmunitarios y la importancia clínica de estas vacunaciones repetitivas. Son precisos estudios con carácter urgente que aclaren estos asuntos.

Hay estudios recientes en los que se ha demostrado un efecto protector indirecto de la vacunación contra la gripe de los niños y del personal sanitario en algunos entornos, pero no en todos. Se requieren más estudios para comprender cómo se pueden obtener efectos protectores indirectos. Además, en los estudios coste-beneficio de los programas de vacunación contra la gripe se deberían tener también en cuenta estos efectos beneficiosos indirectos.

Bibliografía

1. Nair H, Brooks WA, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9807):1917–1930.
2. Descalzo MA, Clara W, Guzmán G, et al. Estimating the burden of influenza-associated hospitalizations and deaths in Central America. *Influenza Other Respiratory Viruses*. 2016;10(4):340–345.
3. Thompson WW, Comanor L, Shay DK. Epidemiology of seasonal influenza: use of surveillance data and statistical models to estimate the burden of disease. *J Infectious Diseases*. 2006;194(Supplement_2):S82–S91.
4. Zambon MC. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44(Suppl 2):3–9.
5. Suarez DL. Influenza A virus. *Anim Influenza*. 2008: 1–30.
6. Olsen B, Munster VJ, Wallensten A, Waldenström J, Osterhaus AD, Fouchier RA. Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science*. 2006;312(5772):384–388.
7. Belshe RB. The origins of pandemic influenza—lessons from the 1918 virus. *New Engl J Med*. 2005;353(21):2209–2211.
8. Girard MP, Tam JS, Assossou OM, Kieny MP. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: a review. *Vaccine*. 2010;28(31):4895–4902.
9. Hay AJ, Gregory V, Douglas AR, Lin YP. *The evolution of human influenza viruses*. *Philosophical Trans R Soc Lond Ser B*. 2001;356(1416):1861.
10. Osterhaus A, Rimmelzwaan G, Martina B, Bestebroer T, Fouchier R. Influenza B. virus in seals. *Science*. 2000;288(5468):1051–1053.
11. Nobusawa E, Sato K. Comparison of the mutation rates of human influenza A and B viruses. *J Virol*. 2006;80(7):3675–3678.
12. Elliott RM, Yuanji G, Desselberger U. Protein and nucleic acid analyses of influenza C viruses isolated from pigs and man. *Vaccine*. 1985;3(3):182–188.
13. Speranskaya A, Melnikova N, Belenikin M, Dmitriev A, Oparina NY, Kudryavtseva A. Genetic diversity and

- evolution of the influenza C virus. *Russ J Genetics*. 2012;48(7):671–678.
14. Houser K, Subbarao K. Influenza vaccines: challenges and solutions. *Cell Host Microbe*. 2015;17(3):295–300.
 15. Lambert LC, Fauci AS. Influenza vaccines for the future. *New Engl J Med*. 2010;363(21):2036–2044.
 16. Del Giudice G, Rappuoli R. *Inactivated and Adjuvanted Influenza Vaccines. Influenza Pathogenesis and Control*, Vol. II. Springer; 2014:151–180.
 17. Jin H, Subbarao K. *Live Attenuated Influenza Vaccine. Influenza Pathogenesis and Control*, Vol. II. Springer; 2014:181–204.
 18. Dormitzer PR, Galli G, Castellino F, et al. Influenza vaccine immunology. *Immunol Rev*. 2011;239(1):167–177.
 19. Duxbury A, Hampson A, Sievers J. Antibody response in humans to deoxycholate-treated influenza virus vaccine. *J Immunol*. 1968;101(1):62–67.
 20. Laver W, Webster R. Preparation and immunogenicity of an influenza virus hemagglutinin and neuraminidase subunit vaccine. *Virology*. 1976;69(2):511–522.
 21. Bachmayer H, Liehl E, Schmidt G. Preparation and properties of a novel influenza subunit vaccine. *Postgrad Med J*. 1976;52(608):360.
 22. Brady MI, Furminger I. A surface antigen influenza vaccine: 2. Pyrogenicity and antigenicity. *Epidemiol Infect*. 1976;77(2):173–180.
 23. Brady MI, Furminger I. A surface antigen influenza vaccine. 1. Purification of haemagglutinin and neuraminidase proteins. *Epidemiol Infect*. 1976;77(2):161–172.
 24. Stanley W. The preparation and properties of influenza virus vaccines concentrated and purified by differential centrifugation. *J Exp Med*. 1945;81(2):193–218.
 25. Wong S-S, Webby RJ. Traditional and new influenza vaccines. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):476–492.
 26. Wareing M, Tannock G. Live attenuated vaccines against influenza; an historical review. *Vaccine*. 2001;19(25):3320–3330.
 27. Ambrose CS, Luke C, Coelingh K. Current status of live attenuated influenza vaccine in the United States for seasonal and pandemic influenza. *Influenza Other Respiratory Viruses*. 2008;2(6):193–202.
 28. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and

- influenza vaccines. *Exp Rev Vaccines*. 2013;12(9):1085–1094.
29. Liu J, Shi X, Schwartz R, Kemble G. Use of MDCK cells for production of live attenuated influenza vaccine. *Vaccine*. 2009;27(46):6460–6463.
 30. Kon TC, Onu A, Berbecila L, et al. Influenza vaccine manufacturing: effect of inactivation, splitting and site of manufacturing. comparison of influenza vaccine production processes. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150700.
 31. McLean KA, Nannei C, Sparrow E, Torelli G. The 2015 global production capacity of seasonal and pandemic influenza vaccine. *Vaccine*. 2016;34(45):5410–5413.
 32. Smith W, Andrewes C, Laidlaw P. A virus obtained from influenza patients. *Lancet*, ii. 1933: 66.
 33. Smorodintseff A, Tushinsky M, Drobyshevskaya A, Korovin A, Osetroff A. Investigation on volunteers infected with the influenza virus. *Am J Med Sci*. 1937;194:159–170.
 34. Kendal AP. *Cold-adapted live attenuated influenza vaccines developed in Russia: can they contribute to meeting the needs for influenza control in other countries?* *Eur J Epidemiol*. 1997;13(5):591–609.
 35. Zhdanov V. Live influenza vaccines in USSR: development of studies and practical application. *Options Control Influenza NY Alan R Liss*. 1986: 193–205.
 36. Sharp D, Taylor A, McLean I et al. *Isolation and Characterization of Influenza Virus B (Lee Strain)*. 1943;.
 37. Francis Jr T, Salk JE, Pearson HE, Brown PN. Protective effect of vaccination against induced influenza A. *J Clin Invest*. 1945;24(4):536.
 38. Salk JE, Pearson HE, Brown PN, Francis Jr T. Protective effect of vaccination against induced influenza B. *J Clin Invest*. 1945;24(4):547.
 39. Scholtissek C, Wv R, Von Hoyningen V, Rott R. On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2. *Virology*. 1978;87(1):13–20.
 40. Joseph U, Linster M, Suzuki Y, et al. Adaptation of pandemic H2N2 influenza A viruses in humans. *J Virol*. 2015;89(4):2442–2447.
 41. Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J Infect Dis*. 2010;201(11):1607–1610.

42. Fedson D. Measuring protection: efficacy versus effectiveness. *Dev Biol Standard*. 1998;95:195–201.
43. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):36–44.
44. Belongia EA, Simpson MD, King JP, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):942–951.
45. COMSTOCK GW. *Vaccine Evaluation by Case-control or Prospective Studies*. Oxford University Press; 1990.
46. Moulton LH, Wolff MC, Brenneman G, Santosham M. Case-cohort analysis of case-coverage studies of vaccine effectiveness. *Am J Epidemiol*. 1995;142(9):1000–1006.
47. Clemens J, Brenner R, Rao M, Tafari N, Lowe C. Evaluating new vaccines for developing countries: efficacy or effectiveness? *JAMA*. 1996;275(5):390–397.
48. Organization WH. *Evaluation of Influenza Vaccine Effectiveness: A Guide to the Design and Interpretation of Observational Studies*; 2017.
49. Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2013;31(17):2165–2168.
50. Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. *Vaccine*. 2013;31(30):3104–3109.
51. Feng S, Cowling BJ, Sullivan SG. Influenza vaccine effectiveness by test-negative design—Comparison of inpatient and outpatient settings. *Vaccine*. 2016;34(14):1672–1679.
52. Sullivan SG, Tchetgen Tchetgen EJ, Cowling BJ. Theoretical basis of the test-negative study design for assessment of influenza vaccine effectiveness. *Am J Epidemiol*. 2016;184(5):345–353.
53. Talbot HK, Nian H, Chen Q, Zhu Y, Edwards KM, Griffin MR. Evaluating the case-positive, control test-negative study design for influenza vaccine effectiveness for the frailty bias. *Vaccine*. 2016;34(15):1806–1809.
54. Nichol KL. Heterogeneity of influenza case definitions and implications for interpreting and comparing study results. *Vaccine*. 2006;24(44):6726–6728.

55. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Methodological quality of systematic reviews on influenza vaccination. *Vaccine*. 2014;32(15):1678–1684.
56. Zangwill KM, Belshe RB. Safety and efficacy of trivalent inactivated influenza vaccine in young children: a summary for the new era of routine vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(3):189–197.
57. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet*. 2005;365(9461):773–780.
58. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine*. 2005;23(22):2851–2861.
59. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infectious Dis J*. 2007;26(2):97–106.
60. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine*. 2009;27(7):1101–1110.
61. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2(2).
62. Ambrose CS, Wu X, Knuf M, Wutzler P. The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a meta-analysis of 8 randomized controlled studies. *Vaccine*. 2012;30(5):886–892.
63. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Libr*. 2012;.
64. Lukšić I, Clay S, Falconer R, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in children—a systematic review and metaanalysis. *Croat Med J*. 2013;54(2):135–145.
65. Loeb M, Russell ML, Manning V, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in Hutterite Children. A cluster randomized blinded TrialLive attenuated versus inactivated influenza vaccine in Hutterite children. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):617–624.

66. Villari P, Manzoli L, Boccia A. Methodological quality of studies and patient age as major sources of variation in efficacy estimates of influenza vaccination in healthy adults: a meta-analysis. *Vaccine*. 2004;22(25):3475–3486.
67. Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jefferson T, Rivetti A, Rivetti D. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: 2.
68. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Libr*. 2010;.
69. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Libr*. 2014;.
70. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1995;123(7):518–527.
71. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine*. 2002;20(13):1831–1836.
72. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet*. 2005;366(9492):1165–1174.
73. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thomas R. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2(2).
74. Darvishian M, Gefenaite G, Turner RM, et al. After adjusting for bias in meta-analysis seasonal influenza vaccine remains effective in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(7):734–744.
75. Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberà J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2016;.
76. Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;.
77. Darvishian M, Bijlsma MJ, Hak E, van den Heuvel ER.

- Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(12):1228–1239.
78. DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine*. 2013;31(6):861–866.
 79. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014;371(7):635–645.
 80. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol*. 1998;148(11):1094–1102.
 81. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(6):1705–1712.
 82. Lindsay L, Jackson LA, Savitz DA, et al. Community influenza activity and risk of acute influenza-like illness episodes among healthy unvaccinated pregnant and postpartum women. *Am J Epidemiol*. 2006;163(9):838–848.
 83. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(11):1065–1068.
 84. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med*. 2000;342(4):232–239.
 85. Munoz FM. Influenza virus infection in infancy and early childhood. *Paediatr Respiratory Rev*. 2003;4(2):99–104.
 86. Mertz D, Geraci J, Winkup J, Gessner BD, Ortiz JR, Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine*. 2016;.
 87. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect*

- Dis.* 2010;51(12):1355–1361.
88. Phadke VK, Omer SB. Maternal vaccination for the prevention of influenza: current status and hopes for the future. *Exp Rev Vaccines*. 2016;15(10):1255–1280.
 89. Esposito S, Bosis S, Morlacchi L, Baggi E, Sabatini C, Principi N. Can infants be protected by means of maternal vaccination? *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(s5):85–92.
 90. Esposito S, Tagliabue C, Tagliaferri L, Semino M, Longo M, Principi N. Preventing influenza in younger children. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(s5):42–49.
 91. Mak TK, Mangtani P, Leese J, Watson JM, Pfeifer D. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(1):44–52.
 92. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1555–1564.
 93. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med*. 2014;371(10):918–931.
 94. Steinhoff M, Tielsch J, Katz J, et al. Evaluation of year-round maternal influenza immunization in tropical SE Asia: a placebo-controlled randomized trial. *Pap Presented A. T Open Forum Infect Dis*. 2015;.
 95. Fine PE, Herd immunity, history, theory practice. *Epidemiol Rev*. 1993;15(2):265–302.
 96. Rashid H, Khandaker G, Booy R. Vaccination and herd immunity: what more do we know? *Curr Opinion Infect Dis*. 2012;25(3):243–249.
 97. Fox JP, Elveback L, Scott W, Gatewood L, Ackerman E. Herd immunity: basic concept and relevance to public health immunization practices. *Am J Epidemiol*. 1971;94(3):179–189.
 98. Glezen WP, Herd protection against influenza. *J Clin Virol*. 2006;37(4):237–243.
 99. Kim TH, Johnstone J, Loeb M. Vaccine herd effect. *Scand J Infectious Diseases*. 2011;43(9):683–689.
 100. Haq K, McElhaney JE. Immunosenescence: influenza vaccination and the elderly. *Curr Opinion Immunol*. 2014;29:38–42.
 101. Grijalva CG, Zhu Y, Simonsen L, Mitchel E, Griffin MR. The population impact of a large school-based influenza

- vaccination campaign. *PLoS One*. 2010;5(11):e15097.
102. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine*. 2005;23(13):1540–1548.
 103. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, et al. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine*. 2005;23(10):1284–1293.
 104. Jordan R, Connock M, Albon E, et al. Universal vaccination of children against influenza: are there indirect benefits to the community?: a systematic review of the evidence. *Vaccine*. 2006;24(8):1047–1062.
 105. Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M, et al. Systematic review and meta-analysis of indirect protection afforded by vaccinating children against seasonal influenza: implications for policy. *Clin Infect Dis*. 2017;.
 106. Burls A, Jordan R, Barton P, et al. Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable—is it a good use of healthcare resources?: a systematic review of the evidence and an economic evaluation. *Vaccine*. 2006;24(19):4212–4221.
 107. Thomas R, Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D. Influenza vaccination for health-care workers who work with elderly people in institutions: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(5):273–279.
 108. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly: systematic review. *Vaccine*. 2010;29(2):344–356.
 109. Ahmed F, Lindley MC, Allred N, Weinbaum CM, Grohskopf L. Effect of influenza vaccination of healthcare personnel on morbidity and mortality among patients: systematic review and grading of evidence. *Clin Infect Dis*. 2013;58(1):50–57.
 110. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. *Cochrane Libr*. 2013;.
 111. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. *Cochrane Libr*. 2016;.
 112. De Serres G, Skowronski DM, Ward BJ, et al. Influenza vaccination of healthcare workers: critical analysis of the

- evidence for patient benefit underpinning policies of enforcement. *PLoS One*. 2017;12(1):e0163586.
113. Belongia EA, Skowronski DM, McLean HQ, Chambers C, Sundaram ME, De Serres G. Repeated annual influenza vaccination and vaccine effectiveness: review of evidence. *Exp Rev Vaccines*. 2017: (just-accepted).
 114. Hoskins T, Davies J, Smith A, Miller C, Allchin A. Assessment of inactivated influenza-A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ's Hospital. *Lancet*. 1979;313(8106):33–35.
 115. Feery BJ, Evered MG, Morrison EI. Different protection rates in various groups of volunteers given subunit influenza virus vaccine in 1976. *J Infect Dis*. 1979;139(2):237–241.
 116. Keitel W, Cate T, Couch RB. Efficacy of sequential annual vaccination with inactivated influenza virus vaccine. *Am J Epidemiol*. 1988;127(2):353–364.
 117. Keitel WA, Cate TR, Couch RB, Huggins LL, Hess KR. Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period. *Vaccine*. 1997;15(10):1114–1122.
 118. Smith DJ, Forrest S, Ackley DH, Perelson AS. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96(24):14001–14006.
 119. Caspard H, Heikkinen T, Belshe RB, Ambrose CS. A systematic review of the efficacy of live attenuated influenza vaccine upon revaccination of children. *Hum Vaccines Immunotherapeut*. 2016;12(7):1721–1727.
 120. Höpping AM, McElhaney J, Fonville JM, Powers DC, Beyer WE, Smith DJ. The confounded effects of age and exposure history in response to influenza vaccination. *Vaccine*. 2016;34(4):540–546.
 121. Treanor J. Flu vaccine—too much of a good thing? *J Infect Dis*. 2017;215(7):1017–1019.
 122. McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, et al. Impact of repeated vaccination on vaccine effectiveness against influenza A (H3N2) and B during 8 seasons. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):1375–1385.
 123. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, et al. A perfect storm: impact of genomic variation and serial vaccination on low influenza vaccine effectiveness during the 2014-2015 season. *Clin Infect Dis*. 2016;63(1):21–32.

124. Thompson MG, Naleway A, Fry AM, et al. Effects of repeated annual inactivated influenza vaccination among healthcare personnel on serum hemagglutinin inhibition antibody response to A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus during 2010-11. *Vaccine*. 2016;34(7):981–988.

CAPÍTULO 7

Uso práctico de las vacunas antimeningocócicas: a quién y cuándo vacunar

Lee H. Harrison, MD

Introducción

Durante los 10-15 últimos años, el desarrollo y el empleo de nuevas vacunas antimeningocócicas han experimentado un incremento notable. Esto ha dado lugar a cambios drásticos en la epidemiología de la enfermedad meningocócica en muchas partes del mundo. Durante muchos años, la prevención vacunal se basó en el uso de vacunas de polisacáridos purificados que, debido a las limitaciones inmunológicas de este tipo de vacunas en general, se utilizaban fundamentalmente como respuesta a brotes y epidemias y en sujetos de alto riesgo. Desde finales de los años noventa se han obtenido vacunas monovalentes conjugadas de polisacáridos-proteínas meningocócicas del grupo capsular C que se han incorporado a los programas nacionales de vacunación de varios países al margen de EE. UU. Estudios realizados tras la autorización de esas vacunas demostraron una gran efectividad vacunal, incluso en los lactantes, y unos efectos de protección de grupo enormes, característicos de las vacunas conjugadas. Tras estos éxitos, se obtuvo y distribuyó una vacuna conjugada del grupo A que permitió conseguir uno de los mayores logros de salud pública de las últimas décadas: la práctica erradicación de las devastadoras epidemias del grupo A que han asolado el cinturón meningítico del África subsahariana.^{1,2} Dada la diversidad de los grupos capsulares meningocócicos en algunas zonas geográficas, como EE. UU., se han obtenido vacunas conjugadas cuadrivalentes que protegen contra los grupos capsulares A, C, W e Y, y se han empezado a utilizar de forma habitual en diversos países, incluido EE. UU.

En EE. UU. han coincidido simultáneamente dos fenómenos que han influido considerablemente en la política de vacunación contra el meningococo: 1) la autorización de una serie de nuevas vacunas antimeningocócicas, y 2) un declive espectacular en la incidencia de la enfermedad meningocócica hasta unos niveles históricos muy bajos. En este capítulo se repasan los aspectos clínicos, la epidemiología y la prevención vacunal de la enfermedad meningocócica. Aunque este capítulo se centra fundamentalmente en EE. UU., se incluyen algunos aspectos mundiales relevantes de las infecciones y de las vacunas antimeningocócicas, con el objeto de ofrecer una visión general de este ámbito tan dinámico. Este capítulo pretende ser fundamentalmente una guía práctica para los médicos que atienden a personas adultas en EE. UU. No obstante, dado que buena parte de los datos sobre las vacunas antimeningocócicas se han obtenido en niños, se presentará también información sobre personas menores de 18 años. Recientemente se han publicado en otros sitios revisiones más exhaustivas de las infecciones y vacunas antimeningocócicas para profesionales médicos en todos los grupos de edades, funcionarios de salud pública e investigadores.^{3,4}

Enfermedad meningocócica en EE. UU.

La primera descripción estadounidense de una enfermedad meningocócica epidémica evidente se sitúa en Medfield, Massachusetts, en 1806.^{5,6} Los autores describían vívidamente las características clínicas y necrópsicas de nueve casos mortales que se produjeron durante un período de 23 días en marzo de 1806: «El [...] estudio [...] del cuerpo de una niña de 5 años [...] cuyo caso era [...] muy llamativo. Entre la duramadre y la piamadre se observaba una acumulación de líquido parecido al pus, tanto sobre el cerebro como sobre el cerebelo, las venas cerebrales llenas de sangre». El microorganismo causal, *Neisseria meningitidis*, se aisló en un cultivo por primera vez en 1887.⁷ En EE. UU. siguieron produciéndose epidemias meningocócicas hasta casi el final de la Segunda Guerra Mundial.⁸

La enfermedad meningocócica sigue siendo una causa importante de infección bacteriana grave en EE. UU. *Neisseria meningitidis* es un microorganismo patógeno exclusivamente humano. Entre los síndromes clínicos cabe destacar la meningitis, la septicemia, la púrpura fulminante, la neumonía y otras infecciones menos habituales. En varias zonas de EE. UU. han surgido recientemente casos de uretritis meningocócica, una infección poco frecuente en el pasado, debido a la expansión clonal de una cepa no encapsulada de *N. meningitidis*.⁹⁻¹¹ A pesar de los grandes avances en la atención sanitaria, la mortalidad de la enfermedad meningocócica invasora (definida generalmente como el aislamiento del microorganismo a partir de un líquido corporal normalmente estéril) se mantiene en el 15%, aproximadamente.¹² En las personas que sobreviven a la enfermedad meningocócica son frecuentes algunas secuelas permanentes, como la pérdida de los dedos de los pies o las extremidades por amputación, la necrosis cutánea, los déficits neurológicos focales, los déficits cognitivos, las convulsiones y la pérdida de la audición.^{13,14}

El diagnóstico definitivo de la enfermedad meningocócica requiere la confirmación de las pruebas analíticas. Para ello, se suele recurrir a aislar *N. meningitidis* cultivando una muestra de alguna parte del cuerpo normalmente estéril, como la sangre o el líquido cefalorraquídeo. No obstante, para su diagnóstico se recurre cada vez con más frecuencia a pruebas diagnósticas independientes del cultivo, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).¹⁵

Tradicionalmente se ha considerado que la penicilina intravenosa representa el tratamiento de elección para la enfermedad meningocócica confirmada. Sin embargo, en EE. UU. es bastante frecuente observar una sensibilidad intermedia a la penicilina entre las cepas de meningococos.¹⁶ La ceftriaxona intravenosa constituye una alternativa razonable, dado que se ignora la importancia clínica de esta sensibilidad intermedia a la penicilina y que la ceftriaxona tiene además una posología muy conveniente y un precio bastante razonable. En el Reino Unido se recomienda usar ceftriaxona o cefotaxima como antibióticos de elección para tratar la enfermedad

meningocócica.¹⁷ Recientemente se ha informado de la aparición en Francia de cepas de meningococos menos sensibles a las cefalosporinas de tercera generación (concentración inhibitoria mínima de 0,125 mg/l para cefotaxima), aunque no se ha informado de lo mismo en EE. UU. y se ignora la importancia clínica de este hecho.¹⁸

Se ha comprobado que la administración concomitante de dexametasona antes o al mismo tiempo que la primera dosis de antibióticos resulta beneficiosa en algunos pacientes con meningitis bacteriana. En un estudio sobre la meningitis bacteriana en adultos, la administración de dexametasona se asoció a un descenso de la mortalidad. Aunque ese efecto beneficioso se observó solo en pacientes con meningitis por *Streptococcus pneumoniae*, el estudio no poseía suficiente potencia estadística en relación con *N. meningitidis*.¹⁹ El uso de pequeñas dosis de corticoesteroides como tratamiento adyuvante para el shock séptico es motivo de controversia.

Se recomienda recurrir a la quimioprofilaxis antibiótica para prevenir casos secundarios entre personas que mantengan un contacto muy estrecho con los pacientes con una enfermedad meningocócica, como los miembros de la unidad familiar, los contactos de centros de día y cualquiera que esté expuesto a las secreciones orales.²⁰ Se han publicado numerosos casos de enfermedad meningocócica en personas que trabajan en laboratorios de microbiología, y el principal factor de riesgo es la manipulación de cultivos líquidos en un banco de laboratorio al descubierto. En una serie publicada, la mitad de los casos adquiridos en el laboratorio acabaron en un resultado de muerte.²¹ El riesgo es bajo entre otros profesionales sanitarios, salvo en el contexto de un contacto directo con secreciones respiratorias, como el que puede producirse durante la reanimación boca a boca y como consecuencia de una exposición desprotegida durante la inserción y la manipulación de tubos endotraqueales.²² Los antibióticos más recomendados para erradicar el estado de portador faríngeo de meningococos y, por consiguiente, prevenir los casos secundarios son rifampicina, ciprofloxacino y ceftriaxona.²⁰ Aunque no se considera que la azitromicina sea un fármaco quimioprofiláctico de primera línea, también se ha recomendado su uso en algunas circunstancias. Tras la adquisición del estado de portador, el riesgo de sufrir la enfermedad es máximo durante la primera semana,²³ por lo que se debe proceder a la profilaxis lo antes posible, preferiblemente durante las primeras 24 h. Se deben administrar tratamientos profilácticos tras una exposición de riesgo incluso a las personas vacunadas, debido a las consecuencias potencialmente graves de la infección y a la protección incompleta que confieren las vacunas antimeningocócicas.

Factores de riesgo de enfermedad meningocócica y de estado de portador

N. meningitidis coloniza frecuentemente la faringe como una bacteria

comensal normal, sin producir síntomas. La transmisión se produce habitualmente a partir de portadores colonizados y sin síntomas. El estado de portador meningocócico es un problema importante en las políticas de vacunación, ya que, en general, las vacunas conjugadas limitan la adquisición del estado de portador meningocócico. Esta reducción del estado de portador en las personas vacunadas limita la transmisión y, por consiguiente, permite prevenir la enfermedad entre las personas sin vacunar, un fenómeno conocido como protección de grupo. Aunque los lactantes alcanzan las tasas máximas de enfermedad, la prevalencia del estado de portador entre los lactantes es relativamente baja. Los porcentajes de estado de portador alcanzan un máximo entre los adolescentes y los adultos jóvenes.²⁴

La transmisión de persona a persona se produce a través de las gotitas respiratorias y, en general, para que se produzca esa transmisión se necesita un contacto muy estrecho a través de las secreciones respiratorias. Entre los factores de riesgo del estado de portador o de enfermedad meningocócica cabe destacar la edad, la falta de actividad bactericida sérica (SBA), las infecciones víricas de las vías respiratorias altas, la exposición al humo del tabaco, la exposición a los bares y las discotecas, y el consumo excesivo de alcohol.²⁴ Las infecciones por el VIH y las deficiencias de algunas proteínas que intervienen en la cascada del complemento se asocian a un aumento muy acentuado del riesgo de enfermedad meningocócica. El eculizumab, que se utiliza para tratar el síndrome urémico hemolítico atípico o la hemoglobinuria paroxística nocturna, incrementa el riesgo de enfermedad meningocócica al inhibir la vía terminal del complemento.²⁵⁻²⁹ Se han publicado numerosos casos de enfermedad meningocócica invasora (a pesar de la inmunización con vacuna antimeningocócica) en pacientes tratados con eculizumab, debido en parte a que una proporción importante de esos casos se deben a *N. meningitidis* no agrupables y, por lo tanto, imposibles de prevenir con vacunas antimeningocócicas conjugadas.³⁰ Existen numerosos polimorfismos génicos que se asocian igualmente a un aumento del riesgo.

Epidemiología actual

Mucho de lo que sabemos actualmente sobre la epidemiología de la enfermedad meningocócica en EE. UU. procede del National Notifiable Diseases Surveillance System, un sistema de vigilancia pasiva de la salud pública, y, durante los últimos años, de la vigilancia activa basada en controles analíticos por parte de la red de vigilancia Active Bacterial Core (ABC), fundada por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC).^{12,31}

Tras el final de la Segunda Guerra Mundial, durante un período aproximado de 50 años, la incidencia anual de la enfermedad meningocócica invasora en EE. UU. fluctuó entre 0,5 y 1,5 casos de cada 100.000 habitantes. Desde mediados de la década de los noventa, la epidemiología de la enfermedad meningocócica ha cambiado considerablemente, y su incidencia

ha disminuido más del 90%, hasta una tasa de 0,11-0,12 en 2015 (fig. 7-1).^{32,33} En 2015, el número anual estimado de casos y muertes por enfermedad meningocócica había descendido a 370 y 60, respectivamente.³³ Por contra, antes de la aparición en 1990 de las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib) administradas a los 2 meses de edad, 1 de cada 200 niños había sufrido una enfermedad invasora por Hib a los 5 años, lo que se traducía en unos 20.000 casos anuales de infección invasora por Hib, incluidos 12.000 casos de meningitis.³⁴ Se calcula que la carga de enfermedad neumocócica invasora antes de la aparición de la primera vacuna antineumocócica conjugada en 2000 era de 3.000 casos de meningitis y 50.000 casos de bacteriemia.³⁵

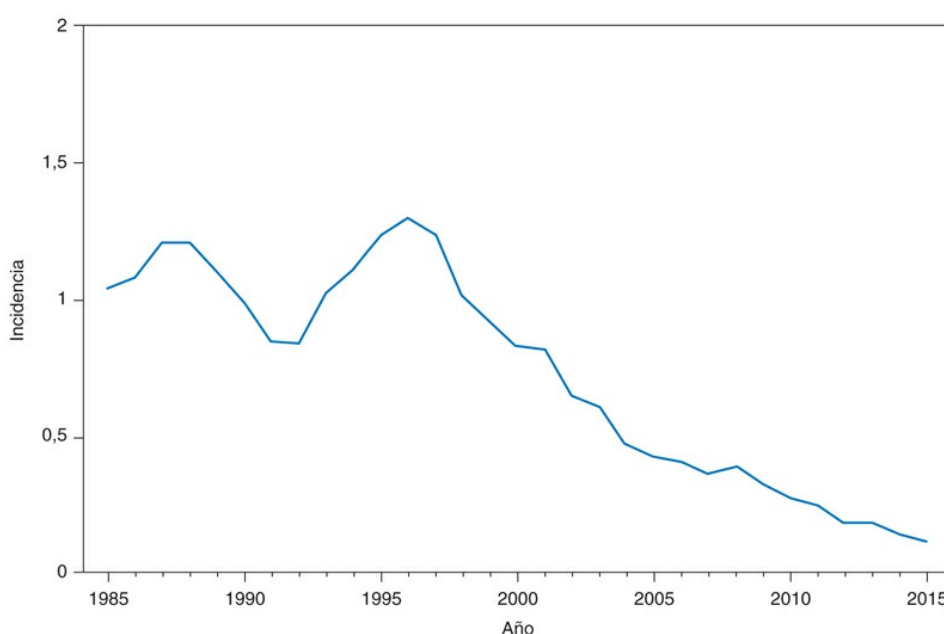


FIGURA 7-1 Incidencia de la enfermedad meningocócica por cada 100.000 habitantes en EE. UU., 1985-2015 (ref. 32).

La introducción de las vacunas antimeningocócicas conjugadas en 2005³⁶ es la causa de parte del declive de la enfermedad meningocócica invasora.¹² No obstante, hay pruebas de que buena parte de ese declive se produjo de forma natural, ya que las vacunas no influyeron de manera considerable en esa tendencia menguante general (v. fig. 7-1). Además, el declive empezó aproximadamente 10 años antes de que aparecieran las vacunas conjugadas, y los casos del grupo B han disminuido igualmente a pesar de que hasta tiempos muy recientes no existían vacunas contra el grupo B. Esta reducción natural de la incidencia de la enfermedad meningocócica ha repercutido considerablemente en las políticas de vacunación debido a que la bajísima carga de esta enfermedad en EE. UU. hace que sea más difícil justificar el uso de vacunas en algunos grupos de edades que presentaban anteriormente tasas de enfermedad meningocócica sustancialmente mayores.

La enfermedad meningocócica alcanza su máxima incidencia en los lactantes, vuelve a aumentar ligeramente en los adolescentes y los adultos jóvenes, y desciende nuevamente en las personas mayores (fig. 7-2).¹² La distribución de los grupos capsulares varía en función de la edad; el grupo B predomina en casi todos los grupos de edades y el grupo Y predomina en las personas mayores. La importancia de los grupos C e Y ha disminuido entre los adolescentes y los adultos jóvenes desde la aparición de las vacunas antimeningocócicas conjugadas cuadrivalentes. Durante el período 2006-2015, la distribución de grupos capsulares meningocócicos en las 599 cepas agrupables para todos los grupos de edades fue: B, 38%; C, 24%; W, 7%, e Y, 30%.¹² Los 62 casos de enfermedad meningocócica en las personas infectadas por el VIH durante 1999-2014 se distribuyeron del siguiente modo: B, 21%; C, 37%; W, 5%; Y, 27%, y otros o de grupo desconocido, 10%.³⁷

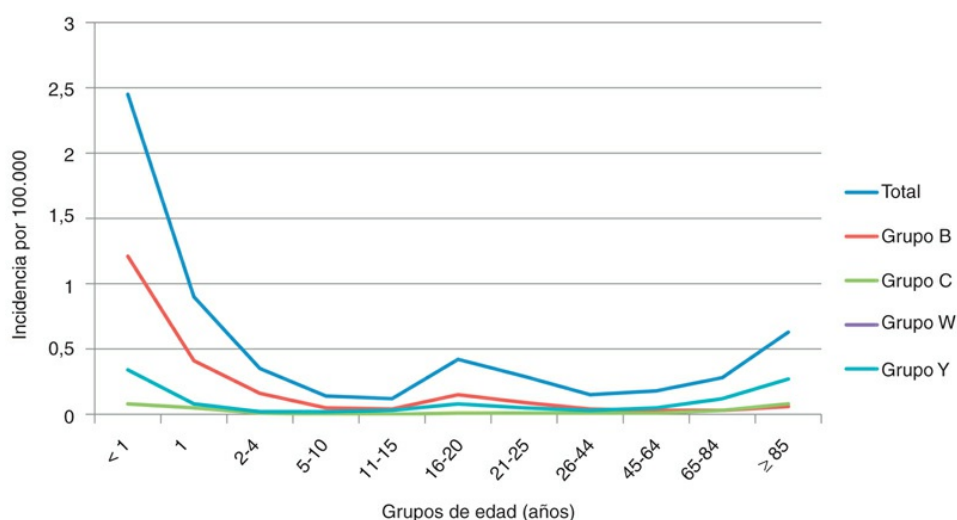


FIGURA 7-2 Incidencia media anual de la enfermedad meningocócica por grupos de edad y grupos capsulares, 2006-2015. Los datos proceden del National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). Los porcentajes totales son superiores a la suma de los porcentajes de cada uno de los grupos debido a que el total incluye los grupos de los que no se tiene información (19%), otros grupos y datos no agrupables (6% combinados) (ref. 12). Datos utilizados con autorización de Oxford University Press, en nombre de la Infectious Diseases Society of America.

Salvo contadas excepciones, el grupo A no ha causado infecciones meningocócicas en EE. UU. durante décadas, a pesar de que se ha podido registrar su entrada en ese país.³⁸ El grupo B causa infecciones en todas las edades, pero es especialmente frecuente entre los lactantes. Las cepas del grupo B son las responsables de la mayoría de los brotes que se han producido en colegios y universidades estadounidenses durante la última década. Los meningococos del grupo C han causado brotes recientes entre hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres y en otras circunstancias.³⁹ Las cepas del grupo Y se asocian a los pacientes mayores y la neumonía, pero causan infecciones en todos los grupos de edades y pueden

producir todos los síndromes meningocócicos. El grupo W es responsable de un pequeño porcentaje de enfermedad meningocócica en EE. UU. (aunque se han comunicado algunos brotes) y de algunas epidemias importantes en el cinturón de meningitis africano.^{40,41} Recientemente se ha relacionado la infección por meningococos del grupo W con síntomas digestivos, como náuseas, vómitos y diarrea, y también con una mortalidad elevada en Chile e Inglaterra.^{42,43}

En la mayoría de los casos, la enfermedad meningocócica es esporádica, aunque los brotes son responsables de un pequeño porcentaje de los casos. Desde la introducción de las vacunas conjugadas cuadrivalentes en EE. UU., la epidemiología de los brotes meningocócicos ha cambiado en EE. UU. Antes de la introducción de las vacunas, la mayoría de los brotes se debían a cepas del grupo capsular C, y una pequeña parte de los casos se debían a los grupos B (25%) e Y (13%).⁴⁴ Los brotes se producen tanto en la comunidad como en instituciones como colegios y universidades. Actualmente, la mayoría de los brotes que se producen en colegios mayores y universidades se deben a cepas del grupo capsular B. Desde 2008 se han comunicado 11 brotes por el grupo capsular B en centros de enseñanza superior, con 53 casos y 3 muertes (tabla 7-1). A pesar del número relativamente pequeño de casos, los brotes de enfermedad meningocócica ocasionan muchos trastornos en los campus y suelen requerir campañas de vacunación costosas y laboriosas dirigidas a un gran número de estudiantes.^{52,53} Por otra parte, ha habido cinco brotes de enfermedad meningocócica por el grupo capsular C entre hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres. Algunos de esos brotes han sido prolongados, llegando a durar hasta 2,5 años, y han comprendido 5-22 casos. Para controlar todos estos brotes se utilizaron vacunas antimeningocócicas conjugadas.

Tabla 7-1

Brotes de enfermedad meningocócica por el grupo capsular B en campus universitarios estadounidenses, desde 2008 hasta septiembre de 2017

Centro (referencia)	Período	Número de casos	Número de muertes
Ohio University (ref. 45)	Enero de 2008-noviembre de 2010	13	1
University of Pennsylvania	Febrero-marzo de 2009	4	0
Lehigh University	Noviembre de 2011	2	0
Princeton University (refs. 46 y 47)	Marzo de 2013-marzo de 2014	9	1
University of California, Santa Barbara (ref. 47)	Noviembre de 2013-mayo de 2015	6	0
University of Oregon (ref. 48)	Enero-mayo de 2015	7	1
Providence College (ref. 49)	Enero-febrero de 2015	2	0
Santa Clara University (ref. 50)	Enero-febrero de 2016	2	0
Rutgers University (ref. 51)	Marzo-abril de 2016	2	0
University of Wisconsin-Madison	Octubre de 2016	3	0
Oregon State University	Noviembre de 2016-febrero de 2017	3	0
TOTAL		53	3

Caracterización de *N. meningitidis*

El polisacárido meningocócico constituye un factor importante de virulencia y, debido a ello, la inmensa mayoría de las cepas meningocócicas que causan una enfermedad meningocócica invasora son encapsuladas. La composición bioquímica de la cápsula de polisacárido es la que determina el grupo capsular; existen 12 grupos: A, B, C, W (anteriormente conocido como W-135), X e Y, que en conjunto causan casi todas las enfermedades invasoras, y E (anteriormente conocido como 29E), H, I, K, L y Z, que causan infecciones con poca frecuencia. Recientemente se ha comprobado que *N. meningitidis* del grupo D es una variante no encapsulada de una cepa del grupo C y, debido a ello, ya no se considera que es un grupo capsular meningocócico.⁵⁴ La mayoría de los casos de colonización faríngea asintomática se deben a cepas comensales no encapsuladas que no pueden causar una enfermedad invasora en los anfitriones normales.⁵⁵ La distribución de grupos capsulares meningocócicos entre las cepas causantes de procesos invasores es muy dinámica y varía considerablemente en función de las zonas geográficas y del tiempo.⁵⁶

Aparte de por los grupos capsulares, los meningococos pueden clasificarse genéricamente atendiendo al cribado genético por secuenciación de múltiples locus, para el que se recurre al secuenciado del ADN de fragmentos de siete genes domésticos con el objeto de determinar el tipo de secuencia (TS). De acuerdo con esta clasificación, la mayoría de las cepas meningocócicas invasoras pertenecen a un número limitado de los denominados linajes hipervirulentos; desde un punto de vista génico, las cepas del estado de portador son mucho más diversas. También se pueden utilizar otros esquemas para caracterizar las cepas, como el genotipado de la proteína de membrana externa (OMP), denominado a veces tipado fino. Últimamente, para la caracterización molecular de las cepas meningocócicas se utiliza cada vez más el secuenciado del genoma completo, que ofrece información más eficiente y completa de algunos genes meningocócicos importantes (como los utilizados para determinar el TS y el tipo fino) y permite además un análisis filogenético detallado.⁵⁷

La proteína meningocócica ligadora del factor H (FHbp) es un componente importante de las dos vacunas autorizadas para la prevención de las infecciones por el grupo capsular B, por lo que se han ideado dos sistemas de clasificación para caracterizar las variantes de esta proteína. En noviembre de 2017 había más de 1.100 variantes de secuencias de aminoácidos de FHbp en las bases de datos públicas en las que se conservan y guardan esas variantes (<http://pubmlst.org/neisseria/fHbp/>). A cada una de esas variantes se le asigna un número de identificación (ID) de péptido FHbp exclusivo. Basándose en la similitud de la secuencia de aminoácidos, estas variantes pueden subclasificarse en tres grupos (1, 2 o 3)⁵⁸ o dos subfamilias (A y B),⁵⁹

dependiendo del sistema de clasificación. El grupo de variantes 1 corresponde a la subfamilia B, y los grupos de variantes 2 y 3 corresponden a la subfamilia A. Dentro de cada subfamilia, la identidad entre las secuencias de aminoácidos de FHbp oscila entre el 88 y el 99%, y la identidad de las secuencias entre las subfamilias es del 60%, aproximadamente. En general, los anticuerpos contra una subfamilia poseen mayor SBA que los de la otra subfamilia.^{58,60,61}

Antecedentes de las vacunas antimeningocócicas

Medida de la capacidad inmunógena de las vacunas antimeningocócicas

Desde 2005, la autorización de todas las vacunas antimeningocócicas conjugadas en EE. UU. se ha basado fundamentalmente en su capacidad inmunógena y su seguridad. Debido a la incidencia relativamente baja de estas infecciones en EE. UU., no se han podido llevar a cabo estudios aleatorizados y controlados sobre su eficacia. Por consiguiente, para poder comprender cómo funciona el proceso de autorización de las vacunas antimeningocócicas hay que explicar primero cómo se valora su capacidad inmunógena.

La principal prueba para determinar la capacidad inmunógena de las vacunas antimeningocócicas es la medida de la SBA. Esto se basa en la observación histórica de la existencia de una correlación entre la SBA adquirida de forma natural y la protección frente a la enfermedad meningocócica invasora.⁶² Las pruebas de la SBA miden la capacidad de un suero de prueba con una fuente de complemento exógena de suprimir *N. meningitidis in vitro*. Aunque el suero de conejo constituye una fuente de complemento exógeno más asequible que el complemento humano, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense obliga a utilizar complemento humano para las pruebas de SBA (hSBA) si se quiere obtener la autorización, debido a la incertidumbre de tener que deducir una posible protección a partir de pruebas de SBA basadas en el uso de complemento de conejo (rSBA). Esto se debe a la especificidad de especie que demuestran determinados componentes del complemento al unirse a *N. meningitidis*.^{63,64}

Como explicamos a continuación, uno de los principales atributos de las vacunas antimeningocócicas conjugadas es la capacidad de inducir memoria inmunitaria en los linfocitos B, que constituye una de las mayores ventajas de las vacunas conjugadas de polisacáridos-proteínas sobre las de polisacáridos. Para medir la memoria inmunitaria se emplean métodos como la medida de la maduración de la avidéz de los anticuerpos,⁶⁵⁻⁶⁷ las respuestas humorales reforzadas a la administración posterior de una vacuna conjugada y la medida en la sangre periférica de las respuestas de los linfocitos B memoria con especificidad antigénica tras la vacunación.⁶⁸⁻⁷⁰ Anteriormente se usaba una dosis de vacuna de polisacáridos para medir las respuestas reforzadas a una dosis previa de vacuna conjugada, pero generalmente ya no se utiliza debido al fenómeno inmunitario de la hiporreactividad, que induce una disminución de la respuesta humoral tras la administración de dosis repetidas de polisacáridos meningocócicos.

Medida de la cobertura vacunal contra distintas cepas

La cobertura vacunal contra distintas cepas hace referencia a la proporción de cepas meningocócicas que causan enfermedad invasora en una población y que supuestamente permitiría evitar una vacuna eficaz. En teoría, las vacunas conjugadas de polisacáridos protegen contra todas las cepas que expresan uno de los grupos capsulares polisacáridos que incluye cada vacuna. Sin embargo, la situación es mucho más compleja en el caso de las vacunas que se crearon para prevenir las infecciones por el grupo capsular B, ya que se basan en proteínas de exposición superficial con una antigenicidad variable. El hecho de que una vacuna de base proteínica proteja frente a una determinada cepa meningocócica depende de: 1) la presencia en el genoma meningocócico del gen que codifica el antígeno o los antígenos proteínicos incluidos en la vacuna; 2) la expresión de la proteína, y 3) la reactividad o reactividad cruzada inmunitaria entre la variante proteínica que contiene la vacuna y la proteína que expresa la cepa en cuestión.

La principal prueba usada para valorar la protección frente a las cepas MenB-4C (Bexsero) es el sistema de tipado de antígenos meningocócicos (MATS), que permite medir la expresión del antígeno investigado y la reactividad cruzada entre la variante del antígeno de la cepa de prueba y la vacuna.⁷¹ Esta prueba se ha usado para predecir la protección frente a determinadas cepas en diferentes regiones geográficas. Por ejemplo, el MATS permitió predecir que los sueros de las personas vacunadas eliminarían el 78% de las cepas europeas del grupo B.⁷²

Para predecir la protección conferida por MenB-FHbp (Trumenba) se utiliza hSBA con el fin de determinar la capacidad de los sueros de las personas vacunadas contra un grupo antigénicamente diverso y epidemiológicamente relevante de cepas del grupo B; empleando este método se ha podido calcular que la protección contra estas cepas es del 80%, aproximadamente.⁷³⁻⁷⁵

Vacunas de polisacáridos

Durante muchos años, las únicas vacunas antimeningocócicas que se podían utilizar en EE. UU. y el resto del mundo eran de polisacáridos purificados. En EE. UU. se comercializó durante más de 30 años una única vacuna de polisacáridos cuadrivalente que protegía contra los grupos capsulares A, C, W e Y (Menomune). Sin embargo, debido a las limitaciones inmunitarias de las vacunas de polisacáridos, su uso se limitaba a las zonas con un riesgo elevado de enfermedad meningocócica y al control de los brotes, una práctica que sigue vigente en algunas partes del mundo.⁷⁶ Esas limitaciones incluían una capacidad inmunógena reducida, su nula eficacia en los lactantes, la baja reactividad conseguida con dosis repetidas en lugar de la inducción de una respuesta reforzada a través de la memoria inmunitaria y la nula repercusión sobre el estado de portador faríngeo y, por consiguiente, la ausencia de protección de grupo. Debido a estas limitaciones y a la mayor disponibilidad de vacunas antimeningocócicas conjugadas de polisacáridos-proteínas, Menomune ya no se fabrica en EE. UU.; en septiembre de 2017 expiraron todos los lotes que quedaban de ella. Por lo tanto, en este capítulo no hablaremos más de las vacunas antimeningocócicas de polisacáridos, pues ya se han revisado exhaustivamente en otras publicaciones.⁷⁷

Vacunas conjugadas de polisacáridos-proteínas

Las vacunas conjugadas se diferencian de las vacunas de polisacáridos en que utilizan una proteína portadora unida por enlace covalente al polisacárido. Los polisacáridos purificados inducen una respuesta humoral, fundamentalmente sin la ayuda de los linfocitos T.^{78,79} Por contra, conjugando el polisacárido con una proteína portadora se consiguen propiedades que dependen de los linfocitos T, lo que confiere importantes ventajas inmunológicas respecto a las vacunas de polisacáridos, como la capacidad inmunógena y la eficacia en los lactantes, la memoria inmunitaria y la repercusión sobre el estado de portador faríngeo (y, por consiguiente, la protección de grupo). El desarrollo de las vacunas conjugadas ha revolucionado la prevención de la enfermedad invasora causada por bacterias encapsuladas, logro que comenzó con la aparición de las vacunas conjugadas contra Hib hace ya más de 25 años. Hib causaba aproximadamente el 95% de las 20.000 infecciones invasoras por *H. influenzae* que se producían todos los años en EE. UU. Las vacunas contra Hib demostraron que las vacunas conjugadas podían: 1) proteger a los lactantes,⁸⁰ que presentaban las mayores tasas de infecciones; 2) conferir una protección de grupo sustancial al limitar la adquisición del estado de portador faríngeo,⁸¹ y 3) conducir a la práctica desaparición de la enfermedad invasora por Hib merced a una combinación de protección directa e indirecta.⁸² Como consecuencia de este éxito inicial en la prevención de las infecciones causadas por bacterias encapsuladas, en 2000 apareció una vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VNC7) y una década después una vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13). La VNC7 y la VNC13 han conducido a la casi eliminación de las infecciones neumocócicas invasoras del tipo vacunal, aunque persiste una enfermedad neumocócica sustancial debido a que hay más de 80 serotipos de neumococos contra los que no protegen las vacunas.

La primera experiencia con vacunas antimeningocócicas conjugadas tuvo lugar en el Reino Unido a finales de los años noventa, un período en el que la incidencia de enfermedad meningocócica del grupo C había aumentado sustancialmente. Este incremento se asoció a una enfermedad grave en los adolescentes y los adultos jóvenes. Como respuesta a esto, los fabricantes de vacunas elaboraron tres vacunas conjugadas C monovalentes, dos que utilizaban CRM₁₉₇ como proteína portadora y otra que contenía toxoide tetánico. Estas vacunas se utilizaron en una campaña que se caracterizó por la obtención de una cobertura vacunal muy rápida en la población diana y en una serie de estudios extensos anteriores y posteriores a su autorización que permitieron valorar exhaustivamente las repercusiones del programa de vacunación. Merced a esa campaña y a la introducción de las vacunas en el

calendario de vacunación de los lactantes y los niños pequeños, prácticamente se consiguieron eliminar las infecciones del grupo C, con lo que aproximadamente el 90% de las demás infecciones meningocócicas en el Reino Unido se debían a cepas del grupo B. Se llevaron a cabo numerosos estudios que giraron alrededor de esta campaña y que proporcionaron resultados importantes, algunos de los cuales recordaban la experiencia con Hib, como: 1) una gran eficacia de las vacunas en los lactantes; 2) una repercusión espectacular sobre el estado de portador faríngeo del grupo C, que proporcionó una protección de grupo sustancial; 3) la protección de lactantes vulnerables por medio de la vacunación de los adolescentes, merced a la protección de grupo; 4) la constatación de que la memoria inmunitaria sin anticuerpos bactericidas séricos circulantes no basta para proteger a los lactantes frente a las infecciones invasoras,^{23,83} y 5) el hecho de que la aparición de infecciones causadas por otros grupos capsulares meningocócicos puede complicar los programas de vacunación en los que se utilizan vacunas que no ofrecen cobertura contra todos los grupos capsulares.⁸⁴

La primera vacuna antimeningocócica conjugada consiguió la autorización en EE. UU. en el año 2005, y la segunda, en 2010. Las vacunas son productos cuadrivalentes que protegen contra los grupos capsulares A, C, W e Y (MCV4). En EE. UU. no se autoriza el uso de vacunas C monovalentes, debido en parte a que un porcentaje importante de las infecciones que se producen en ese país se debe a cepas del grupo Y. La inclusión del grupo A permite utilizar la vacuna en personas que viajan a países con infecciones en curso por el grupo A, y la inclusión del grupo W se debe a la existencia (aunque en proporciones reducidas) de este grupo capsular en EE. UU.

Las dos vacunas MCV4 autorizadas en EE. UU. son Menactra (o MCV4-DT) y Menveo (o MCV4-CRM).^{85,86} Las proteínas portadoras son toxoide diftérico y CRM₁₉₇. MCV4-DT se suministra en viales monodosis de 0,5 ml con tapones de látex natural y en jeringas monodosis precargadas. MCV4-CRM se suministra en un vial monodosis con el componente del grupo A en forma liofilizada y otro vial monodosis con los demás componentes en forma de líquido. Inmediatamente antes de administrar la vacuna, hay que reconstituir el componente del grupo A con la solución que contiene los otros grupos capsulares.

Capacidad inmunógena de MCV4-DT y de MCV4-CRM

Como ya hemos señalado anteriormente, debido a la reducida carga de enfermedad meningocócica en EE. UU., no resulta muy práctico realizar estudios clínicos aleatorios en los que se utilice la enfermedad meningocócica como resultado. Esto se debe a que, como la carga actual es muy reducida, el número de participantes que se necesitaría para un estudio de ese tipo sería

enorme. Por consiguiente, la FDA ha autorizado el uso de vacunas antimeningocócicas en EE. UU. basándose en su capacidad inmunógena y su seguridad.

A diferencia de las vacunas conjugadas contra el neumococo y contra Hib, MCV4-DT no demostró suficiente capacidad inmunógena en los lactantes < 6 meses cuando se utilizó un protocolo de 2, 4 y 6 meses para la serie primaria.⁸⁷ No obstante, la vacuna muestra capacidad inmunógena cuando se administra a los lactantes en dos dosis, a los 9 y a los 12 meses de edad, que es la razón para la autorización concedida por la FDA a partir de los 9 meses.⁸⁸ Se ha comprobado igualmente que MCV4-DT demuestra capacidad inmunógena en los niños de 2-11 años y en los adolescentes.^{89,90}

Existen pruebas de interferencia inmunitaria entre MCV4-DT y otras vacunas pediátricas.⁸⁸ Los títulos de anticuerpos antimeningocócicos fueron menores en los niños que habían recibido MCV4-DT al mismo tiempo que VNC7 que en los que habían recibido solo MCV4-DT. Además, la media geométrica de los títulos de IgG contra el neumococo eran menores en los tres serotipos de VNC7 (4, 6B y 18C), aunque no se han publicado datos sobre la administración simultánea de MCV4-DT y VNC13, la vacuna antineumocócica conjugada que se emplea actualmente en los calendarios de vacunación infantil en EE. UU. También se observó una interferencia inmunitaria entre MCV4-DT y la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTPa) en los niños de 4-6 años. Los niños que recibieron MCV4-DT 30 días después de DTPa no cumplieron los criterios de no inferioridad respecto a las respuestas humorales a los cuatro grupos capsulares meningocócicas, un fenómeno que no se observó al administrar las vacunas simultáneamente.⁸⁸

MCV4-CRM mostró una capacidad inmunógena en los lactantes al administrarla a los 2, los 4 y los 6 meses de edad, con una dosis de recuerdo a los 12 meses, y en los niños pequeños al administrar dos dosis a los 12 y los 18 meses.^{91,92} Se han llevado a cabo varias comparaciones directas entre MCV4-CRM y MCV4-DT. En los niños de 2-10 años se observó una capacidad inmunógena similar con ambas vacunas 1 mes después de administrar una sola dosis en los grupos A y C, pero una capacidad dos veces mayor de MCV4-CRM en los grupos W e Y.⁹³ MCV4-CRM cumplía los criterios de no inferioridad preestablecidos contra los grupos capsulares C, Y y W, mientras que las respuestas al grupo A no satisfacían los criterios de no inferioridad.⁹⁴ En una comparación de la capacidad inmunógena de MCV4-CRM y MCV4-DT en 2.180 personas de 11-18 años, MCV4-CRM fue superior a MCV4-DT frente a los grupos A, W e Y, y cumplió también los criterios de no inferioridad para el grupo C. Se demostró igualmente que MCV4-CRM mostraba una mayor capacidad inmunógena para los grupos C, W e Y en adultos de 19-55 años.⁹⁵

Algunos trastornos médicos crónicos se asocian a un mayor riesgo de enfermedad meningocócica y a una respuesta subóptima a las vacunas antimeningocócicas conjugadas, por lo que se han llevado a cabo estudios con

una serie primaria de dos dosis. Se ha podido comprobar que dos dosis potencian la respuesta humoral en los pacientes con asplenia (vacuna monovalente contra el grupo capsular C) y en adolescentes con infección por el VIH y un porcentaje de linfocitos $CD4^+ \geq 15\%$ (MCV4-DT).^{96,97} En términos generales, la respuesta a dos dosis fue inferior entre los pacientes con infección por VIH y un porcentaje de linfocitos $CD4^+ < 15\%$.

Persistencia de anticuerpos séricos

Existen pruebas de que, para poder proteger contra la enfermedad meningocócica, se requiere la persistencia de títulos de anticuerpos hSBA. La memoria inmunitaria que se observa con las vacunas conjugadas no basta para conferir protección contra la exposición, debido muy probablemente a que, tras la exposición al microorganismo, los títulos de anticuerpos no aumentan con suficiente rapidez, dado el período de incubación tan corto,⁸³ lo que pone de manifiesto la importancia de los estudios de persistencia de los anticuerpos.

Se han realizado varios estudios en los que se ha investigado la persistencia de anticuerpos tras la administración de MCV4-DT. En niños de 2-11 años a los que se les administró una dosis de MCV4-DT o la vacuna antimeningocócica cuadrivalente de polisacáridos retirada recientemente, los títulos de hSBA habían disminuido en ambos grupos después de 6 meses, pero con más rapidez en el grupo de la vacuna de polisacáridos.⁹⁸ En los niños de 2 años que habían recibido MCV4-DT 2,4 años antes, el 15% (grupo A), el 33% (grupo Y) y el 45% (grupo W) tenían unos títulos de hSBA de 1:4 como mínimo.⁹⁹ En el caso de los adolescentes, un porcentaje sustancial de los sujetos que habían sido vacunados con una sola dosis 3 años antes no presentaban títulos de hSBA protectores contra los grupos capsulares C, W e Y.¹⁰⁰ En otro estudio se comparó la persistencia de anticuerpos séricos en adolescentes que habían sido vacunados con MCV4-CRM o MCV4-DT 22 meses antes.¹⁰¹ Los porcentajes de sujetos con títulos de hSBA protectores (definidos como $\geq 1:8$) fueron, respectivamente, del 36 frente al 25% para el grupo A, del 62 frente al 58% para el grupo C, del 84 frente al 74% para el grupo W y del 67 frente al 54% para el grupo Y; las diferencias resultaban estadísticamente significativas para los grupos A, Y y W.

También se valoró la persistencia de anticuerpos tras una dosis de refuerzo de MCV4-CRM en adolescentes que habían sido vacunados inicialmente con MCV4-DT o MCV-CRM. Dos años después de la dosis de recuerdo, el 77-100% de los sujetos tenían títulos de hSBA $> 1:8$.¹⁰²

Efectividad vacunal

Como hemos señalado anteriormente, no se llevaron a cabo estudios de eficacia previos a la autorización de MCV4-CRM o MCV4-DT. A menudo se

realizan estudios de observación posteriores a la autorización para analizar cuestiones acerca de la efectividad vacunal tras la autorización. Los resultados de un estudio de efectividad vacunal en casos control posterior a la autorización que se llevó a cabo en adolescentes vacunados con MCV4-DT coincidían con los datos de persistencia de anticuerpos mencionados anteriormente.¹⁰³ Se calculó que la eficacia vacunal global contra todos los grupos capsulares 0-8 años después de la vacunación era del 69%. Había indicios de una merma sustancial de la efectividad con el paso del tiempo, estimada en un 79% durante el año siguiente a la vacunación, un 69% al cabo de 1-3 años y un 61% después de 3-8 años. No disponemos de datos sobre la efectividad de MCV4-CRM. Basándose en estos datos de persistencia de anticuerpos y de efectividad de MCV4-CRM, el ACIP recomendó la adición de una dosis de recuerdo de MCV4-DT o MCV4-CRM (v. «Recomendaciones y razones del Advisory Committee on Immunization Practices», más adelante).¹⁰⁴ Aunque se ignora la importancia clínica que pueden tener las diferencias entre la capacidad inmunógena de MCV4-CRM y MCV4-DT que hemos mencionado antes, cabe esperar que la efectividad disminuya con mayor lentitud en el caso de MCV4-CRM.

Seguridad

MCV4-DT se mostró segura y se toleró bien en las aproximadamente 7.000 personas que recibieron esta vacuna antes de su autorización.^{36,89} En el 5,1% de los adolescentes y el 0,5% de los adultos se alcanzó una temperatura ≥ 38 °C. Menos del 5% de los sujetos estudiados experimentaron reacciones sistémicas graves, como fiebre elevada, cefalea, cansancio, malestar, escalofríos, artralgias, anorexia, vómitos, diarrea, erupciones o convulsiones. El 16,7% de los sujetos experimentaron un dolor moderado en el lugar de la inyección, el 2,5% presentaron hinchazón moderada, el 0,7% manifestaron dolor intenso con imposibilidad de mover el brazo y el 9,7% presentaron una hinchazón acentuada en el lugar de la inyección.⁸⁹ Por lo general, las reacciones locales remitieron al cabo de 2-3 días y fueron similares a las observadas tras la vacunación con Td. Las tasas de reacciones locales fueron menores en los adultos que en los adolescentes. En estudios posteriores no se pudo confirmar la preocupación, surgida poco después de la autorización de la vacuna en 2005,¹⁰⁵ acerca de una posible asociación entre la vacunación con MCV4-DT y el síndrome de Guillain-Barré.¹⁰⁶ Se han comparado la seguridad y la tolerancia de MCV4-CRM y MCV4-DT. Las reacciones locales y sistémicas fueron similares con ambas vacunas en los sujetos de 2-5 años, 6-10 años y 11-18 años.^{93,107}

Repercusión sobre el estado de portador faríngeo

Una de las principales ventajas de las vacunas conjugadas es la protección de grupo, merced a una reducción del estado de portador faríngeo asintomático.

Las vacunas conjugadas monovalentes del grupo C redujeron el estado de portador del grupo C e indujeron una protección de grupo sustancial en el Reino Unido.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ En este país se llevó a cabo un estudio para comparar la repercusión de MCV4-CRM y MenB-4C en el estado de portador. Al compararlo con un grupo control que había recibido dos dosis de vacuna contra la encefalitis japonesa, se observó en el grupo de MCV4-CRM una prevalencia de estado de portador de cepas del grupo capsular Y un 39% menor y una prevalencia de estado de portador de los grupos capsulares C, W e Y combinados un 36,2% menor durante un período de 2-12 meses después de la vacunación; en el estudio no se analizó ninguna repercusión a más largo plazo sobre el estado de portador.¹¹¹ No disponemos de datos acerca de la repercusión de MCV4-DT sobre el estado de portador faríngeo de grupos capsulares vacunales.⁵⁵

Vacunas contra el grupo capsular B

Como consecuencia del éxito de las vacunas antimeningocócicas conjugadas, un porcentaje importante de las enfermedades meningocócicas en muchos países se han debido a cepas del grupo B.¹¹² El polisacárido capsular B reacciona de forma cruzada con el tejido neural fetal y es poco antigénico,^{113,114} razón por la que se retrasó considerablemente el desarrollo de vacunas para prevenir las infecciones por el grupo B. Debido a este obstáculo para la obtención de una vacuna contra el grupo B utilizando el polisacárido capsular, se prestó más atención a la posibilidad de identificar OMP inmunógenas. Para obtener la prueba preliminar de una posible protección clínica conferida por las vacunas de base proteínica, se utilizaron vacunas de vesículas de membrana exterior con una sola variante de PorA como antígeno primario para controlar los brotes por grupo capsular B clonal causados por cepas que expresaban esa variante PorA.^{115,116} Aunque este éxito resultó muy prometedor, la enfermedad neumocócica endémica por el grupo B se diferencia de los brotes por el hecho de que la primera se debe a una población de cepas con unas características antigénicas de PorA muy variables. Esto implicaba que habría que incluir muchas variantes de PorA para poder proteger contra la mayoría de las cepas endémicas del grupo B, una posibilidad que resultaba poco práctica.¹¹⁷ Debido a ello, se empezó a investigar para intentar identificar OMP meningocócicas inmunógenas con unas características antigénicas relativamente conservadas.

Finalmente, tras décadas de retraso respecto de las vacunas conjugadas, se obtuvieron vacunas antimeningocócicas de base proteínica para prevenir las enfermedades meningocócicas del grupo B. En EE. UU. se comercializan dos vacunas, autorizadas por la FDA para su uso en personas de 10-25 años. La primera, MenB-FHbp (Trumenba), consiguió la autorización en octubre de 2014 y contiene 60 µg de dos variantes lipidadas de proteína ligadora del factor H, cada una de ellas de las subfamilias A y B, que se adsorben con Al⁺³ en forma de fosfato de aluminio. Los lípidos actúan como adyuvantes y pueden contribuir también a la reactogenia de la vacuna.¹¹⁸ La segunda, MenB-4C (Bexsero), contiene una única variante de FHbp que se une a una proteína denominada GNA 2019, antígeno de *Neisseria* ligador de heparina (NHBA) (unido a GNA 1030) y adhesina A de *Neisseria* (NadA), además de la vesícula de membrana exterior (que contiene una sola variante de PorA) que se utilizó para controlar un brote de grupo capsular B que se produjo en Nueva Zelanda.¹¹⁵ Los antígenos se adsorben con Al³⁺ en forma de hidróxido de aluminio.

Los antígenos que contiene MenB-4C se identificaron mediante el proceso de vacunología inversa, por el que se obtiene la secuencia del genoma completo de una cepa del grupo capsular para identificar los antígenos incluidos en la vacuna.^{119,120} FHbp se identificó por separado, utilizando para

ello técnicas bioquímicas e inmunológicas tradicionales.⁶⁰ Aunque MenB-FHbp y MenB-4c se elaboraron para prevenir las infecciones del grupo B, los antígenos vacunales no dependen de los grupos capsulares y, por consiguiente, es probable que confieran alguna protección clínica frente a todos los grupos capsulares meningocócicos.¹²¹⁻¹²⁴

Igual que en el caso de las vacunas antimeningocócicas conjugadas autorizadas en EE. UU., para las nuevas vacunas contra el grupo B no se realizaron estudios de eficacia previos a su autorización debido a la reducida carga de la enfermedad. Por consiguiente, su autorización se basó en la seguridad y la capacidad inmunógena, y se dedujo su eficacia basándose en las respuestas hSBA. Los fabricantes de ambas vacunas probaron hSBA contra un grupo de tres o cuatro cepas seleccionadas. No existen estudios en los que se hayan comparado directamente la capacidad inmunógena ni la seguridad de MenB-4C y MenB-FHbp. No obstante, las cifras publicadas de efectos adversos son similares con ambas vacunas.

Capacidad inmunógena de MenB-4C y MenB-FHbp

Debido a sus numerosos componentes, no ha sido fácil determinar la capacidad inmunógena de MenB-4C. Para valorar la capacidad inmunógena de cada antígeno se escogieron cepas de referencia que eran diferentes para tres de los cuatro antígenos de la vacuna y expresaban intensamente el antígeno de interés. En los lactantes, MenB-4C indujo hSBA contra la mayoría de las cepas del grupo. Por otra parte, los datos indicaban que el componente OMV actúa como un adyuvante que potenciaba la respuesta inmunitaria a los antígenos vacunales.¹²⁵

Al administrarlas a los 2, 4, 6 y 12 meses, > 90% de los lactantes desarrollaron títulos protectores contra las tres cepas de referencia, y la mayoría de ellos desarrollaron también títulos protectores contra tres de las cuatro cepas experimentales causantes de la enfermedad. En estudios de mayor envergadura, al administrar dos o tres dosis de MenB-4C a lactantes y niños pequeños se consiguieron concentraciones de anticuerpos protectores contra tres cepas específicas de los antígenos de referencia.^{126,127} Las concentraciones de anticuerpos medidas a la edad de 40 meses en lactantes que habían sido vacunados con el mismo calendario¹²⁸ eran mayores que las de los niños no vacunados contra algunas de las cepas utilizadas en el estudio, pero no para todas.

En un estudio realizado en Chile, el 92-97% de los adolescentes a los que se administró una sola dosis de MenB-4C produjeron unos títulos de hSBA $\geq 1:4$ para NadA, PorA y FHbp; el 99-100% presentaban títulos protectores después de dos o tres dosis.¹²⁹ En un estudio realizado entre trabajadores de un laboratorio europeo de 18-50 años de edad a los que se les administró MenB-4C y también otra inyección de MCV4-CRM, el 61-80% de ellos

experimentaron un aumento de cuatro veces o más en los títulos bactericidas séricos después de una sola dosis de MenB-4C; el 69-100% demostraron respuestas protectoras después de recibir tres dosis.¹³⁰

En un estudio realizado en adolescentes canadienses y australianos de 11-17 años, 1 mes después de la segunda dosis, prácticamente todos los participantes presentaron respuestas a FHbp o NadA, pero la respuesta a la cepa PorA fue solo del 39%.¹³¹ En un estudio realizado entre estudiantes universitarios británicos, las respuestas a los tres antígenos oscilaron entre el 67 y el 94%.

Se ha estudiado también la capacidad inmunógena de MenB-4C en el contexto de brotes en colegios mayores. Ocho semanas después de la vacunación con dos dosis de MenB-4C, un tercio de los estudiantes que habían sido vacunados como respuesta al brote producido en la Princeton University no tenían títulos de hSBA $\geq 1:4$, a pesar de que se había previsto su protección merced a las variantes FHbp y NHBA expresadas por la cepa de ese brote, y de que la inmensa mayoría de los estudiantes presentaban títulos protectores frente a dos cepas de referencia del grupo B. No se produjo ningún caso de enfermedad meningocócica entre los estudiantes vacunados.

Se ha investigado la administración concomitante de MenB-4C junto con otras vacunas infantiles con los antígenos DTPa-VHB-VPI/Hib y la VNC7.¹²⁶ Se observaron interferencias entre MenB-4C y la pertactina que contiene la vacuna contra la tos ferina, y entre MenB-4C y el antígeno del serotipo neumocócico 6B de VNC7. En otro estudio¹²⁷ en el que se administraron simultáneamente MenB-4C y DTPa-VHB-VPI/Hib no se observó ninguna interferencia en los toxoides diftérico y tetánico, el polisacárido de Hib, el VHB, la toxina de la tos ferina, la hemaglutinina filamentosa, la pertactina, y los tipos 1 y 3 del virus de la poliomielitis; no se demostró la existencia de no inferioridad para el tipo 2 del virus de la poliomielitis. Se desconoce la importancia clínica (si es que la tiene) de estas pequeñas disminuciones de la capacidad inmunógena.

En una muestra de adultos australianos sanos de 18-40 años de edad que recibieron MenB-FHbp al comenzar, al cabo de 1 mes y al cabo de 6 meses, se midieron en el 94,3% de los sujetos unos títulos de hSBA $\geq 1:4$ frente a una cepa que expresaba el mismo antígeno FHbp que el de la vacuna, y en el 70-94,7% de los sujetos contra cuatro cepas heterólogas.¹³² También se estudió la capacidad inmunógena de MenB-FHbp en adolescentes y adultos jóvenes de 10-25 años de EE. UU., Canadá y Europa, a los que se administró la vacuna al comenzar, al cabo de 2 meses y al cabo de 6 meses.¹³³ Se determinó la capacidad inmunógena frente a cuatro cepas del grupo B con variantes FHbp escogidas como representativas de cepas causantes de la enfermedad, dos de cada una de las subfamilias A y B. El porcentaje de sujetos que experimentaron un aumento igual o superior al cuádruple de los títulos de hSBA osciló entre el 79,3 y el 92% frente a las cuatro cepas utilizadas en el estudio.

En otro estudio en sujetos europeos de 11-18 años se valoró la capacidad

inmunógena con cuatro cepas de referencia con cinco protocolos diferentes de vacunación con MenB-FHbp: 0, 1 y 6 meses; 0, 2 y 6 meses; 0 y 2 meses; 0 y 4 meses, y 0 y 6 meses.¹³⁴ En los protocolos de tres dosis, la proporción de sujetos con unos títulos de hSBA $\geq 1:8$ frente a las cuatro cepas fue del 83,1% de los sujetos en el grupo de 0, 1 y 6 meses y del 81,7% en el grupo de 0, 2 y 6 meses. Los valores obtenidos con los protocolos de dos dosis fueron del 73,5% (protocolo de 0 y 6 meses), el 58,9% (protocolo de 0 y 4 meses) y el 56,8% (protocolo de 0 y 2 meses). Por consiguiente, las tasas de respuesta fueron mayores con los protocolos de tres dosis, y entre los de dos dosis, el intervalo óptimo fue de 0 y 6 meses.

Se ha podido demostrar igualmente la capacidad inmunógena de MenB-FHbp en adolescentes y adultos jóvenes frente a un grupo expandido de cepas con 14 variantes de FHbp.⁷⁵

Se dispone de datos sobre la coadministración de MenB-FHbp con otras vacunas para adolescentes, como 4vVPH (Gardasil), MCV4-DT (Menactra) o Tdpa/VPI (Repevax).¹³⁵⁻¹³⁸ Existen pruebas de interferencias entre MenB-FHbp y el antígeno del virus del papiloma humano (VPH) de tipo 18, aunque se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Persistencia de anticuerpos séricos

Se ha estudiado la persistencia de la actividad bactericida en los adolescentes tras la administración de MenB-4C. En Chile, las concentraciones de anticuerpos medidas 18-24 meses después de la vacunación con MenB-4C variaron en función del número de dosis del protocolo original.¹³⁹ Para una sola dosis de vacuna, la proporción de sujetos con títulos de hSBA $\geq 1:4$ pasados 18-24 meses contra los tres antígenos osciló entre el 62 y el 73% y entre el 75 y el 93% en los adolescentes vacunados con dos o tres dosis, respectivamente. También se ha evaluado la persistencia a corto plazo tras la vacunación en respuesta a cuatro brotes universitarios, que depende en gran medida de la cepa causante del brote.¹⁴⁰ Los porcentajes de estudiantes con títulos protectores $\geq 1:4$ 7 meses después de la vacunación contra las cuatro cepas de los brotes fueron del 31, el 38, el 57 y el 86%. No disponemos de datos sobre la administración simultánea de MenB-4C con otras vacunas para adolescentes.¹³⁵

También se midieron las concentraciones de anticuerpos a los 60 meses de una dosis de refuerzo administrada a los 40 meses en niños vacunados a los 2, 4, 6 y 12 meses o a los 6, 8 y 12 meses.¹⁴¹ Los títulos de hSBA $\geq 1:4$ oscilaron entre el 44 y el 100% respecto a los componentes FHbp, NadA, NHba y PorA. Se necesitan más estudios para poder determinar el momento más adecuado de otras posibles dosis de refuerzo para mantener la protección clínica, por ejemplo, durante la adolescencia.

En estudios sobre la cinética de la persistencia de anticuerpos contra MenB-FHbp, las concentraciones de anticuerpos disminuyen sustancialmente hacia los 12 meses después de un protocolo de dos o tres dosis, y la mayoría de los

sujetos de 11-18 años no presentan para entonces títulos de anticuerpos protectores, y posteriormente se mantienen relativamente estables durante 48 meses.¹⁴² Al administrar una dosis de recuerdo 48 meses después de la serie primaria se detectaron títulos de anticuerpos protectores en casi todos los sujetos. En un estudio realizado entre trabajadores de 17 centros médicos y laboratorios a los que se administraron dos o tres dosis de Trumenba, se valoraron las respuestas hSBA contra varias cepas del grupo capsular B 9-11 meses después de la vacunación: menos de la mitad de los sujetos presentaban títulos de anticuerpos protectores contra cuatro de las nueve cepas del grupo capsular B examinadas.¹⁴³ En conjunto, estos datos parecen indicar que se necesitará una vacuna de recuerdo para poder mantener la inmunidad protectora en los adolescentes y los adultos.

Efectividad vacunal

Como ya hemos señalado, no se llevaron a cabo estudios de eficacia de las vacunas antimeningocócicas del grupo B. Debido a ello, para determinar la efectividad vacunal de MenB-4C se han efectuado medidas de la protección posterior a la autorización, para las que se han empleado métodos de observación. Debido a las tasas tan elevadas de enfermedad endémica del grupo B causada por cepas con una variante FHbp que tenían un gran parecido antigénico con la variante de Bexsero en la región Saguenay-Lac-Saint Jean de Quebec en mayo de 2014, se puso en marcha una campaña de vacunación masiva con MenB-4C dirigida a personas de edades comprendidas entre los 2 meses y los 20 años. Empleando diversos métodos para valorar la protección, se estimó que la campaña redujo casi un 40-75% la incidencia global de la enfermedad meningocócica invasora.^{144,145}

En el Reino Unido se incluyó MenB-4C en el calendario de vacunación infantil con dosis administradas a los 2, 4 y 12 meses. Se considera que este es un calendario reducido, debido a que la vacuna se autorizó para una serie primaria de tres dosis para lactantes de 2-5 meses, seguida de una dosis de refuerzo a los 12-15 meses de edad. La introducción de MenB-4C en el calendario vacunal británico ofrecía una oportunidad excelente para valorar su efectividad.¹⁴⁶ La aceptación de la vacuna fue muy alta, y el 89% de los lactantes elegibles recibieron dos dosis. Utilizando el método de cribado, se calculó que las dos dosis de vacuna tenían una efectividad del 82,9%, y el número de casos por el grupo B disminuyó un 50% tras la introducción de la vacunación sistemática. En conjunto, los resultados constituyen una prueba bastante concluyente de la protección a corto plazo frente a la enfermedad meningocócica del grupo B en los lactantes; se ignora cuánto dura la protección que confiere este calendario. No se proporcionaron datos sobre las cepas meningocócicas que causaron la enfermedad meningocócica invasora en los niños vacunados para poder determinar si se debieron a un fallo de la vacuna o a una falta de cobertura vacunal, debido en parte a que el 73% de los casos se confirmaron únicamente mediante PCR y, por consiguiente, no se

pudieron caracterizar muchas de las cepas. Esta vacuna se ha empezado a utilizar también en otros países para vacunar a los lactantes.¹⁴⁷

No disponemos de datos sobre la efectividad vacunal de MenB-FHbp.

Seguridad

La fiebre elevada, la irritabilidad, el llanto intenso y las reacciones locales en el lugar de la inyección fueron más frecuentes cuando los lactantes recibieron MenB-4C junto con otras vacunas infantiles durante la misma visita.^{126,127} En estudios de personas de 10-25 años se produjeron tasas elevadas de reacciones en el lugar de la inyección. Las tasas de efectos adversos graves (EAG) fueron similares entre los vacunados y los que recibieron un placebo (ya fuera suero salino o un producto que contenía hidróxido de aluminio).^{111,129,148} En adolescentes y adultos jóvenes fueron frecuentes las reacciones locales, como eritema y dolor en el lugar de la inyección. Las tasas de EAG fueron similares en los vacunados y en los controles sin vacunar.¹³⁵

Varios estudios realizados con posterioridad a la autorización para valorar los efectos adversos en el Reino Unido han confirmado que MenB-4C induce una reactividad sustancial en los lactantes. En un grupo de lactantes escoceses que recibieron MenB-4C a las 8 y las 16 semanas se observó un mayor riesgo de hospitalización por fiebre durante los 3 días posteriores a la vacunación, un fenómeno que presumiblemente se debió a la inclusión de MenB-4C en el calendario de vacunación.¹⁴⁹ Asimismo, en Oxford (Reino Unido) aumentaron las visitas a los servicios de urgencias y el uso de antibióticos intravenosos en los lactantes después de la vacunación con MenB-4C.¹⁵⁰ Por último, en un estudio que se llevó a cabo en un hospital regional de Irlanda del Norte, 35 lactantes (el 0,8% de la población vacunada en la zona de cobertura del estudio) fueron atendidos en el servicio de urgencias pediátricas durante los 4 días posteriores a la recepción de MenB-4C.¹⁵¹ El 80% manifestaban fiebre, y otros síntomas habituales consistieron en irritabilidad y disminución de la alimentación. El 73% de los niños investigados tenían leucocitosis > 15.000 células/μl. Todos los cultivos de sangre (19 niños) y del líquido cefalorraquídeo (LCR; 6 niños) que se realizaron dieron resultados negativos, y en ninguno de los niños a los que se les extrajo LCR se observó pleocitosis. La mitad de los niños quedaron hospitalizados, y en todos los casos el diagnóstico final estuvo relacionado con la vacunación.

También se han producido efectos adversos con MenB-4C posteriores a su autorización durante el control de brotes escolares en EE. UU. y durante un brote extrahospitalario en Quebec.^{46,135} Entre casi 60.000 personas vacunadas se produjeron tres EAG relacionados o posiblemente relacionados con la vacunación: anafilaxia durante la media hora inmediatamente posterior a la administración de la vacuna, rabdomiólisis y fiebre.

El fabricante de MenB-FHbp no solicitó la autorización para usarla en

lactantes debido a una tasa muy alta de reacciones febriles.¹⁵² Mediante estudios controlados se valoró la seguridad en más de 4.000 personas de 10-26 años.¹⁵³ Fueron frecuentes (aunque en la mayoría de los casos de poca gravedad) el dolor en el lugar de la inyección, el cansancio, las cefaleas, los dolores musculares de todo tipo, los escalofríos y las artralgias, con una incidencia algo superior a la observada en las personas que recibieron otras vacunas (p. ej., contra el VPH). En el caso de los adolescentes, las tasas de dolor intenso en el lugar de la inyección (8,2%) o de eritema > 10 cm (2,2%) en la zona inyectada fueron superiores a las observadas en los que habían recibido la primera dosis de MenB-FHbp que en los sujetos control que recibieron suero salino (0,2 y 0%, respectivamente). La incidencia de reacciones sistémicas graves, como cefalea (1,4%), cansancio (4,3%), escalofríos (1,3%), mialgia generalizada (3,1%) o artralgia (0,9%), fue mayor que la observada en los sujetos control que habían recibido la vacuna contra el VPH. La incidencia de este tipo de reacciones tendía a disminuir con dosis posteriores de MenB-FHbp.

Entre más de 2.500 personas que participaron en cuatro estudios clínicos no se observaron EAG presumible o posiblemente relacionados con la vacuna MenB-FHbp.^{132,135} En otros estudios no publicados en los que participaron más de 7.200 personas que recibieron al menos una dosis de MenB-FHbp se detectaron en cuatro personas siete EAG autolimitados presumible o posiblemente relacionados con la vacuna: anafilaxia, escalofríos, fiebre, cefalea, neutropenia, vértigo y vómitos.¹³⁵

En un grupo de estudiantes que recibieron la vacuna MenB-FHbp en respuesta a un brote escolar, el 77,6% de los estudiantes experimentaron dolor en el lugar de la inyección tras la primera dosis de vacuna; el dolor fue intenso en el 4% de los casos.¹⁵⁴ Los porcentajes de dolor en el lugar de la inyección después de la tercera dosis fueron del 71,1 y el 1,8%, respectivamente. Dependiendo de la dosis, el 31,3-38,9% manifestaron cansancio; el 11,3-16,1%, cefalea; el 15,8-47,1%, mialgia, y el 4,4-6,1%, fiebre confirmada.

En un estudio en el que participaron más de 5.000 adolescentes y adultos jóvenes sanos de Europa y EE. UU., los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo que recibió MenB-FHbp que en el que recibió la vacuna contra la hepatitis A; aparentemente, la diferencia se debió fundamentalmente a los efectos relacionados con la reactogenia.¹⁵⁵

En resumen, tanto MenB-4C como MenB-FHbp se asocian a tasas importantes de reacciones locales y sistémicas.

Repercusión sobre el estado de portador faríngeo

Como hemos señalado anteriormente, la protección de grupo que confiere la vacuna conjugada produce importantes beneficios para la salud pública merced a la protección de las personas no vacunadas. Debido a ello, ha despertado un enorme interés la posibilidad de que las vacunas del grupo B

repercutan en el estado de portador. En un grupo de 2.954 estudiantes universitarios británicos de 18-24 años que recibieron dos dosis de MenB-4C, MCV-CRM o una vacuna contra la encefalitis japonesa, MenB-4C se asoció a una reducción del 26% del estado de portador de los grupos capsulares combinados B, C, W e Y 2-12 meses después de la vacunación.¹¹¹ Se observó una reducción similar, pero no estadísticamente significativa, del estado de portador de las cepas del grupo capsular B exclusivamente. No se evidenció ninguna repercusión estadísticamente significativa sobre la adquisición del estado de portador de ninguno de los grupos capsulares.

Se llevó a cabo un estudio del estado de portador en relación con una campaña de vacunación para controlar un brote de grupo capsular B ST-9069.¹⁵⁶ Se recomendó administrar MenB-FHbp en tres dosis a lo largo de 6 meses. Los porcentajes de estado de portador meningocócico en general fueron del 20% y de estado de portador del grupo B del 4%, aproximadamente. A pesar de la vacunación, las tasas de estado de portador no disminuyeron durante un período de 13 meses, y 10 estudiantes se convirtieron en portadores del grupo B: tres, cuatro y tres estudiantes se volvieron portadores del grupo B después de recibir una, dos y tres dosis de MenB-FHbp, respectivamente.

De acuerdo con la información relativamente limitada que aportan estos estudios, parece probable que las vacunas del grupo B confieran una protección de grupo considerablemente menor (o nula) que la que proporcionan las vacunas conjugadas.¹¹⁶ A pesar de que probablemente las vacunas del grupo B utilizadas actualmente permitirán prevenir infecciones causadas por otros grupos capsulares, es poco probable que lleguen a suplantar a las vacunas antimeningocócicas conjugadas.

Recomendaciones y razones del Advisory Committee on Immunization Practices

El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los CDC se encarga de promulgar recomendaciones acerca del uso de las vacunas antimeningocócicas en los niños y en los adultos. Las recomendaciones en relación con las vacunas antimeningocócicas resultan algo complejas y han variado sustancialmente a lo largo del tiempo debido a las sucesivas adiciones de una serie de vacunas nuevas con diferentes propiedades inmunitarias (es decir, vacunas conjugadas cuadrivalentes que incluyen diferentes proteínas transportadoras y vacunas de base proteínica para prevenir las enfermedades meningocócicas del grupo capsular B) durante los últimos 12 años, a los importantes cambios que se han producido en la epidemiología de la enfermedad meningocócica en EE. UU. y a la disponibilidad de nuevos datos sobre las vacunas autorizadas. En las tablas 7-2 (MCV4) y 7-3 (vacunas del grupo B) se recogen las recomendaciones en vigor del ACIP, que pueden encontrarse también en su página web (www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mening-html).

El ACIP tiene la opción de recomendar las vacunas autorizadas: 1) para todas las personas de un determinado grupo basándose en la edad o los factores de riesgo (lo que se conoce habitualmente como recomendación de «uso sistemático»);¹⁵⁹ 2) para la «toma de decisiones clínicas individualizadas» (basadas generalmente en las conversaciones entre el personal médico y el paciente o sus familiares), o 3) no hacer ninguna recomendación. A menudo, el ACIP opta por recomendar la «toma de decisiones clínicas individualizadas» cuando considera que las pruebas o la carga de la enfermedad no bastan para recomendar un uso sistemático. Las recomendaciones para el «uso sistemático» y para la «toma de decisiones clínicas individualizadas» se incluyen en el programa de vacunación del ACIP y deben estar cubiertas por los seguros médicos comerciales de acuerdo con la Affordable Care Act. Dada la posibilidad de utilizar cualquier vacuna autorizada por la FDA con independencia de las recomendaciones del ACIP, es importante distinguir entre una recomendación para la «toma de decisiones clínicas individualizadas» y la no recomendación, ya que en el primer caso lo cubren los seguros comerciales, mientras que en el segundo caso no es necesario. Además, ambos tipos de recomendaciones suelen conducir a la cobertura por el Vaccines for Children Program, que garantiza que los niños < 19 años reciban las vacunas recomendadas con independencia de que puedan pagarlas o no.

Vacunas antimeningocócicas conjugadas

Generalmente, las vacunas conjugadas son preferibles a las vacunas de

polisacáridos no conjugadas debido a las mejores propiedades inmunitarias de las primeras. No obstante, esta cuestión ya no tiene validez en EE. UU. debido a la retirada reciente de la única vacuna de polisacáridos que existía, un producto cuadrivalente contra los grupos capsulares A, C, W e Y (Menomune) autorizado para las personas mayores de 2 años.⁷⁷ Dado que MCV4-DT y MCV4-CRM no están autorizadas para las personas mayores de 55 años, hay que utilizar MCV4 fuera de su indicación para proteger a las personas de ese grupo de edades.

Vacunación sistemática

Personas de 11-18 años

El ACIP recomienda la vacunación sistemática de todas las personas de 11-18 años con una de las dos vacunas conjugadas contra los grupos capsulares A, C, W e Y, empezando preferentemente a los 11-12 años (v. [tabla 7-2](#)). El interés por los adolescentes se debe a los estudios que se realizaron durante un período en el que las infecciones meningocócicas invasoras eran mucho más frecuentes que en la actualidad.¹⁶⁰⁻¹⁶² Basándose en las pruebas de un rápido declive de la inmunidad y la efectividad vacunal de MCV4-DT que hemos explicado anteriormente, el ACIP revisó sus recomendaciones para indicar que los niños vacunados a los 11-12 años deberían recibir una dosis de recuerdo a los 16 años, o a los 16-18 años si hubieran recibido la primera dosis a los 13-15 años.²⁰ Se recomienda administrar una sola dosis a los que hubieran recibido la dosis primaria a los 16 años de edad o posteriormente.

Tabla 7-2

Recomendaciones para el uso de las vacunas antimeningocócicas conjugadas (MCV4-DT [Menactra], MCV4-CRM [Menveo]) para prevenir la infección por los grupos A, C, W e Y en EE. UU.

Grupo de riesgo	Serie primaria	Dosis de recuerdo
Personas sanas de 11-18 años	1 dosis de MCV4-CRM o MCV4-DT, preferiblemente a los 11-12 años	A los 16 años si la serie primaria se administró a los 11-12 años A los 16-18 años si la dosis primaria se administró a los 13-15 años No se necesita dosis de recuerdo si la dosis primaria se administró a los 16 años o después
Personas de 2-23 meses de edad con deficiencia de componentes del complemento (deficiencia de C3, C5-9, properdina, factor D o factor H, o que estén recibiendo eculizumab), infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, asplenia funcional/anatómica o mayor riesgo de exposición (p. ej., debido a un brote extrahospitalario causado por un grupo capsular vacunal y personas que viajan o residen en países donde la enfermedad meningocócica es hiperendémica o epidémica)	MCV4-CRM a los 2, 4, 6 y 12-15 meses O (solo si ≥ 9 meses de edad) 2 dosis de MCV4-DT con un intervalo de al menos 12 meses En niños con asplenia o infección por el VIH, no utilice MCV4-DT hasta los 24 meses de edad (v. abajo) Si se inicia la serie a los 7-23 meses, dos dosis de MCV4-CRM con la segunda dosis hacia los 12 meses de edad y	Si la dosis previa se administró < 7 años de edad, al cabo de 3 años Si la dosis previa se administró ≥ 7 años de edad, al cabo de 5 años; si persiste el riesgo, dosis de recuerdo adicionales cada 5 años

	como mínimo 3 meses después de la primera dosis	
Personas ≥ 24 meses de edad con deficiencia de componentes del complemento (deficiencia de C3, C5-9, properdina, factor D o factor H, o que estén recibiendo eculizumab), infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, asplenia funcional/anatómica o mayor riesgo de exposición	2 dosis de MCV4-CRM o MCV4-DT con un intervalo de al menos 8 semanas En niños con asplenia o infección por el VIH, no utilice MCV4-DT hasta los 24 meses de edad y administre como mínimo 4 semanas después de haber administrado todas las dosis de VNC13	Si la dosis previa se administró < 7 años de edad, al cabo de 3 años Si la dosis previa se administró ≥ 7 años de edad, al cabo de 5 años; si persiste el riesgo, dosis de recuerdo adicionales cada 5 años
Personas de 24 meses a 55 años con mayor riesgo de exposición (p. ej., microbiólogos que trabajan habitualmente con <i>Neisseria meningitidis</i> , debido a un brote extrahospitalario causado por un grupo capsular vacunal, y personas que viajan o residen en países en los que la enfermedad meningocócica es hiperendémica o epidémica)	1 dosis de MCV4-CRM o MCV4-DT	Si la dosis previa se administró < 7 años de edad y en los que persiste un mayor riesgo de exposición al cabo de 3 años Si la dosis previa se administró ≥ 7 años, al cabo de 5 años. Si persiste el riesgo, dosis de recuerdo adicionales cada 5 años

Nota: En todos los niños de alto riesgo, si se utiliza MCV4-DT, debe administrarse antes o al mismo tiempo que DTPa (ref. 88).

Modificado a partir de las recomendaciones del Advisory Committee on Immunization Practices (refs. 20, 37 y 157).

Grupos de mayor riesgo de enfermedad o exposición

Edad entre 2 y 23 meses: se recomienda un protocolo de cuatro dosis de MCV4-CRM a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad en los lactantes con mayor riesgo de enfermedad meningocócica.¹⁵⁷ Entre los factores de alto riesgo cabe destacar las deficiencias persistentes de componentes del complemento, la infección por el VIH, la asplenia funcional o anatómica, la exposición a un brote para el que se recomienda la vacunación y los viajes a zonas en las que es hiperendémica o epidémica la enfermedad meningocócica causada por los grupos capsulares vacunales. La recomendación en las personas infectadas por el VIH es muy reciente y se basa en estudios que demuestran un aumento del riesgo de infección.^{37,163,164} Los lactantes de alto riesgo de 7-23 meses deben recibir dos dosis de MCV4-CRM, la segunda a partir de los 12 meses de edad y como mínimo 3 meses después de la primera dosis. En lactantes mayores de 9 meses (excepto en los que tienen asplenia funcional o anatómica o con infección por el VIH) se puede usar la vacuna MCV4-DT, que está autorizada entre los 9 meses y los 55 años.

Si se ha utilizado MCV4-DT o MCV4-CRM para empezar a vacunar a los 2-23 meses, la primera dosis de recuerdo deberá ser de una vacuna

cuadivalente y administrarse 3 años después; las dosis de recuerdo posteriores se administrarán cada 5 años.

Los lactantes y niños pequeños con asplenia funcional o anatómica o infección por el VIH deben recibir MCV4-CRM desde los 2 meses. La opción menos aconsejable consiste en esperar hasta los 2 años, ya que esta vacuna interfiere en las respuestas a VNC13-CRM, y administrar MCV4-DT.

En todos los niños de alto riesgo, si se utiliza MCV4-DT, hay que administrarla antes o al mismo tiempo que DTPa.⁸⁸

Edad de 24 meses en adelante, con riesgo elevado: en las personas con deficiencia del complemento, infección por el VIH o asplenia funcional o anatómica se recomienda una serie primaria de dos dosis de MCV4-DT o MCV4-CRM, con un intervalo de 8-12 semanas. Se recomienda una sola dosis de MCV4 en las personas que no padecen ninguno de esos trastornos, pero corren un riesgo elevado de exposición: personas que viajan a regiones con enfermedad meningocócica epidémica o hiperendémica, estudiantes de primer año de universidad que conviven en dormitorios (menores de 22 años) y microbiólogos expuestos habitualmente a *Neisseria meningitidis*, y durante los brotes debidos a una cepa evitable con vacunación. En los que tienen riesgo continuo de sufrir la enfermedad, se recomiendan dosis de recuerdo iniciales al cabo de 3 años cuando han sido vacunados antes de los 7 años y al cabo de 5 años en el caso de los niños mayores y los adultos. Se recomiendan dosis de refuerzo adicionales cada 5 años.

No se han publicado datos sobre el uso de vacunas antimeningocócicas conjugadas cuadivalentes en las personas mayores de 55 años. Sin embargo, parece razonable utilizar alguna vacuna conjugada fuera de indicación en las personas de esas edades con un riesgo elevado de enfermedad o exposición.

Como ya hemos señalado anteriormente para todos los niños de alto riesgo, si se utiliza MCV4-DT, debe administrarse antes o al mismo tiempo que la vacuna DTPa.⁸⁸

No recomendada

La FDA autoriza el uso de MCV4-CRM en los lactantes a partir de las 6 semanas de vida, y el uso de MCV4-DT a partir de los 9 meses.

Históricamente, se preveía que se recomendaría de forma sistemática el uso de vacunas antimeningocócicas conjugadas en todos los lactantes. Sin embargo, no existe ninguna recomendación para vacunar a los lactantes sin riesgo elevado por varias razones, como una carga de enfermedad históricamente muy baja, el predominio de la enfermedad meningocócica del grupo capsular B en los lactantes, el alto precio de las vacunas y los posibles problemas relacionados con la inclusión de esas vacunas en un calendario de vacunación infantil muy recargado.¹⁶⁵

Vacunas del grupo B

Dado que de las dos vacunas del grupo B se diferencian bastante en su composición, MenB-4C y MenB-FHbp no son intercambiables. Por consiguiente, se debe emplear la misma vacuna para todas las dosis.

Vacunación sistemática

Se recomienda la vacunación contra el grupo B de las personas de alto riesgo, como los microbiólogos expuestos a la bacteria *Neisseria meningitidis* viva, o las personas con asplenia funcional o anatómica o con una deficiencia del complemento, incluidas las que están siendo tratadas con eculizumab³⁰ (tabla 7-3). Ambas vacunas contra el grupo capsular B están autorizadas únicamente para personas de 10-25 años. Sin embargo, no existen motivos para pensar que su seguridad pueda ser muy diferente en las personas > 25 años y, debido a ello, el ACIP recomienda el uso fuera de indicación de las vacunas del grupo B en las personas de esas edades con mayor riesgo de enfermedad meningocócica del grupo B.¹³⁵

Tabla 7-3

Recomendaciones para el uso de las vacunas MenB-4C (Bexsero) o MenB-FHbp (Trumenba) para prevenir la infección meningocócica por el grupo capsular B en EE. UU. Bexsero y Trumenba no son intercambiables debido a que existen diferencias sustanciales entre las composiciones de ambas vacunas. Se debe emplear la misma vacuna para todas las dosis

Grupo de riesgo	VACUNA	
	MenB-4C (Bexsero)	MenB-FHbp (Trumenba)
Personas ≥ 10 años de edad con mayor riesgo de infección por el grupo B (recomendación de «uso sistemático»): deficiencia de componentes del complemento (deficiencia de C3, C5-9, properdina, factor D o factor H, o que estén recibiendo eculizumab), asplenia funcional/anatómica o mayor riesgo de exposición durante un brote de grupo capsular B o que trabajan como microbiólogos y están expuestos habitualmente a <i>Neisseria meningitidis</i> viva (recomendación de «uso sistemático»)	2 dosis, con un intervalo de al menos 1 mes	3 dosis, la segunda como mínimo 1-2 meses después de la primera, y la tercera como mínimo 6 meses después de la primera
Personas de 16-23 años de edad sin riesgo elevado de infección por el grupo B, preferiblemente a los 16-18 años (recomendación de «toma de decisiones clínicas individuales»)	2 dosis, administradas a 0 y ≥ 1 mes	2 dosis, administradas a 0 y 6 meses Si la segunda dosis de MenB-FHbp se administra tras un intervalo de < 6 meses, hay que administrar una tercera dosis al menos 6 meses después de la primera. El intervalo mínimo entre la segunda y la tercera dosis es de 4 semanas

El ACIP publicará próximamente las recomendaciones sobre posibles dosis de refuerzo según se vaya disponiendo de nuevos datos.

Nota: La FDA autoriza el uso de ambas vacunas en personas de 10-25 años. Se considera que su uso fuera de ese intervalo de edades no está indicado.

Modificado a partir de las recomendaciones del Advisory Committee on Immunization Practices (refs. 135, 142 y 158).

A diferencia de las recomendaciones de las vacunas antimeningocócicas conjugadas de polisacáridos-proteínas, las recomendaciones de las vacunas del grupo B no incluyen a las personas que viajan o residen en países en los que la enfermedad meningocócica es hiperendémica o epidémica (salvo que se sepa que la cepa epidémica pertenece al grupo capsular B), a los estudiantes universitarios de primer año que viven en residencias, a los reclutas militares ni a los adolescentes. Las recomendaciones vigentes del ACIP no incluyen tampoco a los niños < 10 años, ni siquiera a los de alto riesgo. No obstante, debido al riesgo elevado de que los niños < 10 años con deficiencias del complemento o asplenia funcional o anatómica sufran una enfermedad meningocócica invasora, conviene considerar seriamente la posibilidad de vacunarles con MenB-4C fuera de la indicación. Como ya hemos explicado antes, esta vacuna se ha incluido en el calendario británico de vacunación infantil y se ha comprobado que es segura y eficaz, aunque reactógena.¹⁴⁶

Basadas en la toma de decisiones clínicas

El ACIP recomienda igualmente que se puede administrar una vacuna del grupo B a adolescentes y adultos de 16 a 23 años dentro de la población general, con el objeto de conferir protección a corto plazo frente a la mayoría de las cepas que causan enfermedades meningocócicas del grupo capsular B.¹⁵⁸ La mejor edad es 16-18 años, ya que la mayoría de los casos en adolescentes y adultos jóvenes se producen después de los 15 años (v. [fig. 7-2](#)). El ACIP no recomendó el uso sistemático en este grupo de edades a pesar de la recomendación vigente de MCV4 para las personas de 11-18 años debido a la menor carga de enfermedades meningocócicas del grupo capsular B, a la incertidumbre acerca de la efectividad de la vacuna y la duración de su protección, y a otras incógnitas científicas en relación con esta vacuna.¹¹⁶

No recomendadas

No se recomienda utilizar vacunas contra el grupo capsular B en los lactantes. Aunque el uso de MenB-4C está autorizado y es sistemático en los lactantes en el Reino Unido,¹⁴⁶ ninguna de las vacunas antimeningocócicas del grupo B está autorizada en EE. UU. para las personas menores de 10 años.

Precauciones y contraindicaciones

Debido a que no se han observado EAG en las mujeres vacunadas con MCV4 durante la gestación ni en los recién nacidos, se puede administrar esta vacuna durante la gestación si está indicada. No disponemos de datos sobre la seguridad de MenB-4C o MenB-FHbp durante la gestación y, por consiguiente, deben utilizarse con precaución en ella y solo si están claramente indicadas después de evaluar minuciosamente los posibles riesgos. Las vacunas pueden administrarse durante un proceso agudo leve, como la presencia de febrícula, pero deben posponerse en caso de procesos moderados o graves.

Todas las vacunas antimeningocócicas pueden administrarse con total seguridad a las personas inmunodeprimidas, pero están contraindicadas en las personas con hipersensibilidad confirmada a cualquiera de los componentes vacunales o que hayan experimentado una reacción grave a una dosis previa. Los capuchones de las jeringas precargadas con MenB-4C y los viales monodosis de MCV-DT contienen látex, que puede provocar reacciones en las personas alérgicas a él.

Aparte de MCV4, se recomienda administrar de forma sistemática Tdpa y las vacunas contra el VPH y la gripe a adolescentes y adultos. La coadministración de MCV4-DT con toxoides tetánico y diftérico combinados (Td) con la vacuna antitifoidea de polisacárido Vi tiene un efecto inmunógeno y es segura. MCV4-CRM puede administrarse con total seguridad junto con la vacuna contra el VPH y Tdpa.

Generalmente, las vacunas conjugadas pueden combinarse de manera segura y eficaz con vacunas de microorganismos vivos atenuados o vacunas de subcomponentes purificados. El riesgo de síncope tras la vacunación es especialmente preocupante entre los adolescentes;¹⁶⁶ debido a ello, el ACIP recomienda observar a los pacientes durante 15 min tras administrarles la vacuna.¹⁶⁷

Control de los brotes meningocócicos

Se han producido numerosos brotes de enfermedad meningocócica en instituciones y en el seno de la comunidad. Dado que una causa importante de esos brotes ha sido el cambio reciente a cepas del grupo capsular B, la reciente aparición de vacunas antimeningocócicas contra el grupo capsular B ha permitido potenciar considerablemente la posibilidad de prevenir esos brotes mediante la vacunación. Incluso si se organiza una campaña de vacunación en respuesta a un brote, sigue siendo importante prescribir quimioprofilaxis antibiótica a los contactos cercanos, tal como hemos indicado anteriormente.

Los CDC han publicado recientemente nuevas directrices sobre la gestión pública de los brotes meningocócicos.¹⁶⁸ La decisión de vacunar como respuesta a un brote puede ser bastante complicada y debe hacerse de manera individualizada. En general, hay que determinar el grupo capsular de todas las cepas aisladas en la institución o la comunidad que está sufriendo el brote. Hay que considerar que las cepas del mismo grupo capsular forman parte del brote a menos que se pueda refutar esta presunción mediante estudios moleculares. En instituciones como institutos y universidades, se considera que dos o tres casos causados por el mismo grupo capsular en un período de 3 meses constituyen un brote. En el caso de la comunidad, se considera que un aumento de la incidencia de la enfermedad en un período de 3 meses causada por el mismo grupo capsular constituye un brote.

En brotes en los que interviene uno de los cuatro grupos capsulares de las vacunas antimeningocócicas cuadrivalentes se puede utilizar MCV-DT o MCV4-CRM. Se debe programar el calendario en función de la edad, tal como se muestra en la [tabla 7-2](#). Para los brotes del grupo capsular B, los CDC recomiendan vacunar a los mayores de 10 años con MenB-4C (dos dosis en el plazo de 1 mes) o Trumenba (tres dosis a lo largo de 6 meses) (v. [tabla 7-3](#)). Para los brotes que afectan a personas que no están dentro del intervalo de edades para el que se autorizan las vacunas, parece razonable utilizarlas fuera de la indicación.

En las circunstancias en que no es posible la vacunación, se puede considerar la opción de una quimioprofilaxis ampliada, que puede combinarse con la vacunación en algunos casos.

Cobertura vacunal y pruebas del impacto de las recomendaciones del ACIP

La protección conferida por la vacuna MCV4 entre los estadounidenses de 13-17 años ha ido aumentando ininterrumpidamente con el tiempo, desde el 11% en 2006 hasta el 82% en 2016. No obstante, solo el 39% de las personas de 17 años habían recibido al menos dos dosis, tal como recomendaba el

ACIP.^{169,170}

Aunque hay pruebas bastante concluyentes de que el descenso de la incidencia de la enfermedad meningocócica en EE. UU. no se debe en su mayor parte al uso de vacunas antimeningocócicas, como hemos señalado antes (v. [fig. 7-1](#)), sí hay pruebas de que MCV4 ha tenido alguna repercusión en los adolescentes y los adultos jóvenes. En comparación con 2006-2010, durante el período 2011-2015 disminuyeron tanto las enfermedades meningocócicas del grupo B como las de los grupos capsulares A, C, W e Y combinados, pero el descenso fue mucho mayor en los segundos que en el primero ([fig. 7-3](#)).

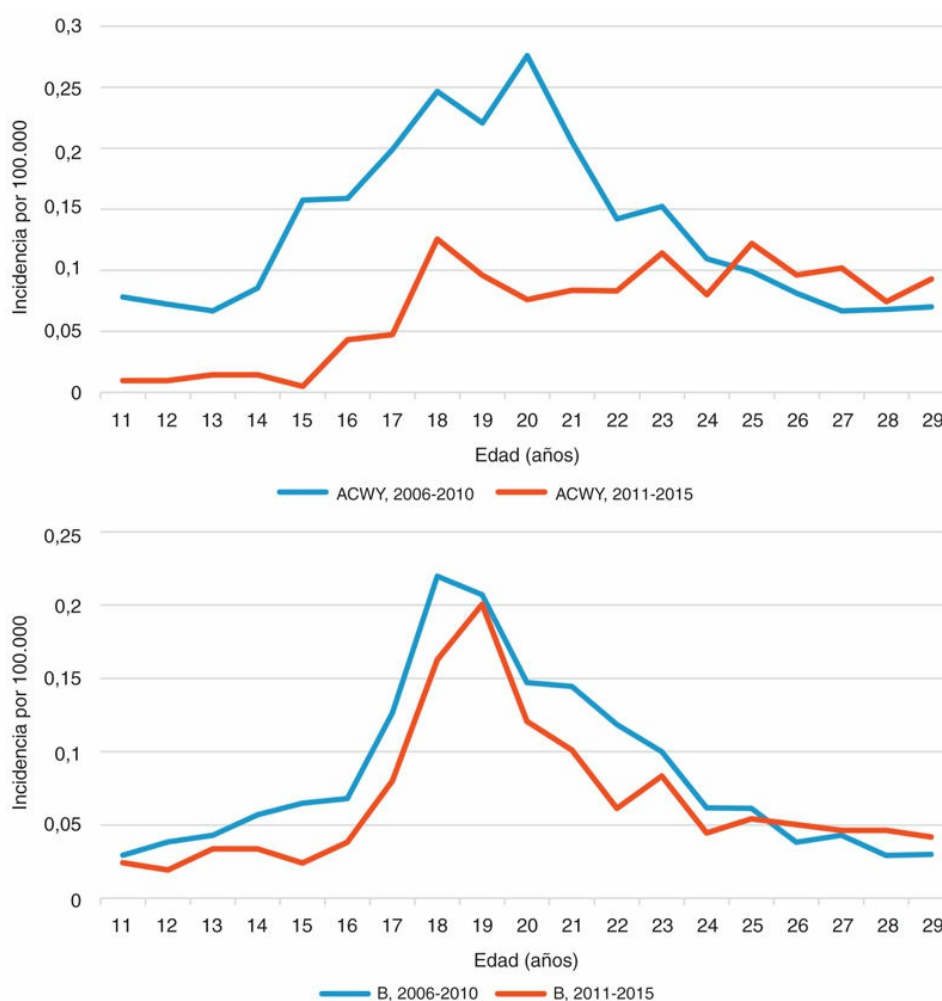


FIGURA 7-3 Cambios en la incidencia de los grupos capsulares A, C, W e Y (gráfico superior) combinados y del grupo capsular B (gráfico inferior) en adolescentes y adultos jóvenes estadounidenses entre 2006 y 2010, y entre 2011 y 2015 (ref. 12). Los datos proceden del NNDSS. Reproducido con autorización de Oxford University Press, en nombre de la Infectious Diseases Society of America.

No hay datos sobre la repercusión de las vacunas antimeningocócicas contra el grupo capsular B en EE. UU. debido a que: 1) las vacunas solo se han autorizado recientemente; 2) no se recomienda su uso universal para

todos los grupos de edades en EE. UU., y 3) la tasa de infección del grupo capsular B es muy baja.

Perspectivas futuras

Los avances en la obtención de las vacunas antimeningocócicas durante los últimos 10-15 años han sido impresionantes, tanto en EE. UU. como en el resto del mundo. En EE. UU. disponemos ahora de vacunas conjugadas que pueden administrarse a los lactantes y también de nuevas vacunas contra el grupo capsular B. No obstante, todavía hay posibilidad de mejorar las vacunas antimeningocócicas en EE. UU. En primer lugar, el Santo Grial de las vacunas antimeningocócicas en EE. UU. es un producto que cubre todos los grupos capsulares relevantes; se trata de un producto pentavalente para los grupos A, B, C, W e Y que puede administrarse a los lactantes, el grupo con mayor riesgo de infección meningocócica; actualmente, esas vacunas están en fase de estudio. Por otra parte, los datos sobre la capacidad inmunógena y la persistencia de anticuerpos parecen indicar que se podrían conseguir mejores vacunas contra el grupo capsular B. Una posibilidad es un FHbp mutante que se una menos al factor humano H, pero conserve sus epítomos fundamentales¹⁷¹ y tenga la capacidad de mejorar la capacidad inmunógena y, con suerte, la duración de la protección conferida por las vacunas contra el grupo capsular B. Una vez dicho esto, el futuro del desarrollo y el uso de vacunas antimeningocócicas en EE. UU. dependerán en última instancia (al menos en parte) de las características epidemiológicas constantemente cambiantes de esta enfermedad tan dinámica.

Bibliografía

1. Trotter CL, Lingani C, Fernandez K, et al. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt 2010-15: an analysis of surveillance data. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:867–872.
2. Mustapha MM, Harrison LH. Vaccine prevention of meningococcal disease in Africa: major advances but remaining challenges. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14:1107–1115.
3. Harrison LH, Granoff DM, Pollard AJ. Meningococcal capsular group A, C, W, and Y Conjugate vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Vaccines*. Philadelphia: Elsevier; 2018:619–643.
4. Granoff DM, Pollard AJ, Harrison LH. Meningococcal capsular group B vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Vaccines*. Philadelphia: Elsevier; 2018:644–662.
5. Danielson L, Mann E. The history of a singular and very mortal disease, which lately made its appearance in Medfield. *Med Agric Reg*. 1806;1:65–69.
6. Danielson L, Mann E. Classics in infectious diseases: the first American account of cerebrospinal meningitis. *Rev Infect Dis*. 1983;5:969–972.
7. Weichselbaum A. Ueber die Aetiologie der akuten Meningitis Cerebrospinalis. *Fortschr Med*. 1887;5:573.
8. Harrison LH, Broome CV. The epidemiology of meningococcal meningitis in the U.S. civilian population. In: Vedros NA, ed. *Evolution of Meningococcal Disease*. Boca Raton: Fla: CRC Press; 1987:27–45.
9. Bazan JA, Turner AN, Kirkcaldy RD, et al. Large cluster of *Neisseria meningitidis* urethritis in Columbus, Ohio 2015. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1).
10. Tzeng YL, Bazan JA, Turner AN, et al. Emergence of a new *Neisseria meningitidis* clonal complex 11 lineage 11 2 clade as an effective urogenital pathogen. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:4237–4242: PMID: 5402416.
11. Bazan JA, Peterson AS, Kirkcaldy RD, et al. Notes from the field: increase in *Neisseria meningitidis*-Associated urethritis

- among men at two sentinel clinics - columbus, Ohio, and Oakland county, Michigan 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:550–552: PMID: 5390329.
12. MacNeil JR, Blain AE, Wang X, Cohn AC. Current epidemiology and trends in meningococcal disease-United States 1996-2015. *Clin Infect Dis.* 2017;.
 13. Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics.* 2006;118:e979–984.
 14. Viner RM, Booy R, Johnson H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol.* 2012;11:774–783.
 15. Langley G, Besser J, Iwamoto M, et al. Effect of culture-independent diagnostic tests on future emerging infections program surveillance. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:1582–1588.
 16. Harcourt BH, Anderson RD, Wu HM, et al. Population-based surveillance of *Neisseria meningitidis* antimicrobial resistance in the United States. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2:ofv117: PMID: 4561371.
 17. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect.* 2016;72:405–438.
 18. Deghmane AE, Hong E, Taha MK. Emergence of meningococci with reduced susceptibility to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:95–98.
 19. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002;347:1549–1556.
 20. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2013;62:1–28.
 21. Sejvar JJ, Johnson D, Popovic T, et al. Assessing the risk of laboratory-acquired meningococcal disease. *J Clin Microbiol.* 2005;43:4811–4814.
 22. Centers for Disease Control, Prevention Prevention and control of meningococcal disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2000;49:1–10.

23. Edwards EA, Devine LF, Sengbusch GH, Ward HW. Immunological investigations of meningococcal disease III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. *Scand J Infect Dis*. 1977;9:105–110.
24. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:853–861.
25. Hublikar S, Maher WE, Bazan JA. Disseminated gonococcal infection and eculizumab—a “high risk” connection? *Sex Transm Dis*. 2014;41:747–748.
26. Zlamy M, Hofer J, Elias J, et al. Immunogenicity of meningococcus C vaccination in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) on eculizumab therapy. *Pediatr Transpl*. 2012;16:E246–E250.
27. Gleesing J, Chiwane S, Rongkavilit C. Gonococcal septic shock associated with eculizumab treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:543.
28. Bouts A, Monnens L, Davin JC, Struijk G, Spanjaard L. Insufficient protection by *Neisseria meningitidis* vaccination alone during eculizumab therapy. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1919–1920: PMID: PMC3163808.
29. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *Am J Transpl*. 2017;17:2481–2484.
30. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:734–737.
31. Langley G, Schaffner W, Farley MM, et al. Twenty years of active bacterial core surveillance. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:1520–1528.
32. Adams DA, Thomas KR, Jajosky RA, et al. Summary of notifiable infectious diseases and conditions - United States 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;64:1–143.
33. Centers for Disease Control, Prevention. *Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network, Neisseria meningitidis*; 2015.
<https://www.cdc.gov/abcs/reports->

[findings/survreports/mening15.pdf](#).

34. Haemophilus b conjugate vaccines for prevention of haemophilus influenzae type b disease among infants and children two months of age and older Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1991;40:1–7.
35. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1-24.
36. Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1–21.
37. MacNeil JR, Rubin LG, Patton M, Ortega-Sanchez IR, Martin SW. Recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines in HIV-infected persons - advisory committee on immunization practices 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:1189–1194.
38. Moore PS, Harrison LH, Telzak EE, Ajello GW, Broome CV. Group A meningococcal carriage in travelers returning from Saudi Arabia. *JAMA*. 1988;260:2686–2689.
39. Outbreak of meningococcal disease associated with an elementary school – Oklahoma, March 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012: 61:217-221.
40. Doyle TJ, Mejia-Echeverry A, Fiorella P, et al. Cluster of serogroup W135 meningococci, southeastern Florida 2008-2009. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:113–115: PMID: 2874373.
41. Mustapha MM, Marsh JW, Harrison LH. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970-2015): multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex. *Vaccine*. 2016;34:1515–1523.
42. Moreno G, Lopez D, Vergara N, Gallegos D, Advis MF, Loayza S. Clinical characterization of cases with meningococcal disease by W135 group in Chile 2012. *Rev Chilena Infectol*. 2013;30:350–360.
43. Campbell H, Parikh SR, Borrow R, Kaczmarski E, Ramsay ME, Ladhani SN. Presentation with gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England July

- 2015 to January 2016. *Euro Surveill.* 2016; 21.
44. Brooks R, Woods CW, Benjamin Jr DK, Rosenstein NE. Increased case-fatality rate associated with outbreaks of *Neisseria meningitidis* infection, compared with sporadic meningococcal disease, in the United States 1994-2002. *Clin Infect Dis.* 2006;43:49–54.
 45. Mandal S, Wu HM, MacNeil JR, et al. Prolonged university outbreak of meningococcal disease associated with a serogroup B strain rarely seen in the United States. *Clin Infect Dis.* 2013;57:344–348.
 46. McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P, et al. First use of a serogroup B meningococcal vaccine in the US in response to a university outbreak. *Pediatrics.* 2015;135:798–804.
 47. Rossi R, Beernink PT, Giuntini S, Granoff DM. Susceptibility of meningococcal strains responsible for two Serogroup B outbreaks on U.S. university campuses to serum bactericidal activity elicited by the MenB-4C Vaccine. *Clin Vaccine Immunol.* 2015; 22 <http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00474-00415>.
 48. McNamara LA, Thomas JD, MacNeil J, et al. Meningococcal carriage following a university serogroup B meningococcal disease outbreak and vaccination campaign with MenB-4C and MenB-FHbp - Oregon 2015-2016. *J Infect Dis.* 2017;.
 49. Soeters HM, McNamara LA, Whaley M, et al. Serogroup B meningococcal disease outbreak and carriage evaluation at a college - Rhode Island 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:606–607.
 50. Biswas HH, Han GS, Wendorf K, et al. Notes from the field: outbreak of serogroup B meningococcal disease at a university - California 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:520–521.
 51. Soeters HM, Dinitz-Sklar J, Kulkarni PA, et al. Serogroup B meningococcal disease vaccine recommendations at a university, New Jersey, USA 2016. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:867–869: PMID: 5403061.
 52. Duffy J, Johnsen P, Ferris M, et al. Safety of a meningococcal group B vaccine used in response to two university outbreaks. *J Am Coll Health.* 2017: 1–8.
 53. Fiorito TM, Bornschein S, Mihalakos A, et al. Rapid response to a college outbreak of meningococcal serogroup B disease: nation's first widespread use of bivalent rLP2086 vaccine.

- J Am Coll Health*. 2017;65:294–296.
54. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:566–573: PMID: 3647402.
 55. Harrison LH, Shutt KA, Arnold KE, et al. Meningococcal carriage among Georgia and Maryland high school students. *J Infect Dis*. 2015;211:1761–1768.
 56. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27(suppl 2):B51–B63.
 57. Mustapha MM, Marsh JW, Krauland MG, et al. Genomic epidemiology of hypervirulent serogroup W ST-11. *Neisseria meningitidis EBioMedicine*. 2015;2:1447–1455: PMID: 4634745.
 58. Masignani V, Comanducci M, Giuliani MM, et al. Vaccination against *Neisseria meningitidis* using three variants of the lipoprotein GNA1870. *J Exp Med*. 2003;197:789–799.
 59. Murphy E, Andrew L, Lee KL, et al. Sequence diversity of the factor H binding protein vaccine candidate in epidemiologically relevant strains of serogroup B *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis*. 2009;200:379–389.
 60. Fletcher LD, Bernfield L, Barniak V, et al. Vaccine potential of the *Neisseria meningitidis* 2086 lipoprotein. *Infect Immun*. 2004;72:2088–2100.
 61. Beernink PT, Granoff DM. Bactericidal antibody responses induced by meningococcal recombinant chimeric factor H-binding protein vaccines. *Infect Immun*. 2008;76:2568–2575.
 62. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med*. 1969;129:1307–1326.
 63. Santos GF, Deck RR, Donnelly J, Blackwelder W, Granoff DM. Importance of complement source in measuring meningococcal bactericidal titers. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8:616–623.
 64. Schneider MC, Exley RM, Chan H, et al. Functional significance of factor H binding to *Neisseria meningitidis*. *J Immunol*. 2006;176:7566–7575.
 65. Goldblatt D, Vaz AR, Miller E. Antibody avidity as a surrogate marker of successful priming by *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines following infant immunization. *J Infect Dis*. 1998;177:1112–1115.
 66. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, et al. Antibody

- persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis.* 2002;186:1353–1357.
67. Goldblatt D, Borrow R, Miller E. Natural and vaccine-induced immunity and immunologic memory to *Neisseria meningitidis* serogroup C in young adults. *J Infect Dis.* 2002;185:397–400.
 68. Snape MD, Maclennan JM, Lockhart S, et al. Demonstration of immunologic memory using serogroup C meningococcal glycoconjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:92–97.
 69. Kelly DF, Snape M, Clutterbuck EC, et al. CRM197-conjugated serogroup C meningococcal capsular polysaccharide, but not the native polysaccharide, induces persistent antigen specific memory B cells. *Blood.* 2006;.
 70. Blanchard Rohner G, Snape MD, Kelly DF, et al. The magnitude of the antibody and memory B cell responses during priming with a protein-polysaccharide conjugate vaccine in human infants is associated with the persistence of antibody and the intensity of booster response. *J Immunol.* 2008;180:2165–2173.
 71. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein- based vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:19490–19495: PMID: 2984153.
 72. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:416–425.
 73. Jiang HQ, Hoiseth SK, Harris SL, et al. Broad vaccine coverage predicted for a bivalent recombinant factor H binding protein based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine.* 2010;28:6086–6093.
 74. Donald RG, Hawkins JC, Hao L, et al. Meningococcal serogroup B vaccines: estimating breadth of coverage. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13:255–265: PMID: 5328210.
 75. Harris SL, Donald RG, Hawkins JC, et al. *Neisseria meningitidis* serogroup B vaccine, bivalent rLP2086, induces broad serum bactericidal activity against diverse invasive disease strains including outbreak strains. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:216–223.

76. Aku FY, Lessa FC, Asiedu-Bekoe F, et al. Meningitis outbreak caused by vaccine-preventable bacterial pathogens - northern Ghana 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66:806–810.
77. Granoff DM, Pelton S, Harrison LH. Meningococcal vaccines. In: Plotkin S, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013:388–418.
78. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:213–220.
79. Granoff DM, Pollard AJ. Reconsideration of the use of meningococcal polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:716–722.
80. Santosham M, Wolff M, Reid R, et al. The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and *Neisseria meningitidis* outer-membrane protein complex. *N Engl J Med.* 1991;324:1767–1772.
81. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et al. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA.* 1993;269:221–226.
82. Livorsi DJ, Macneil JR, Cohn AC, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* in the United States 1999–2008: epidemiology and outcomes. *J Infect.* 2012;65:496–504.
83. Snape MD, Kelly DF, Salt P, et al. Serogroup C meningococcal glycoconjugate vaccine in adolescents: persistence of bactericidal antibodies and kinetics of the immune response to a booster vaccine more than 3 years after immunization. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1387–1394.
84. Campbell H, Edelstein M, Andrews N, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S. Emergency meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England 2015–2016. *Emerg Infect Dis.* 2017: 23.
85. Advisory Committee on Immunization Practices Centers for Disease C. Prevention Report from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): decision not to recommend routine vaccination of all children aged 2–10 years with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4). *MMWR. Morb Mortality Weekly Report.* 2008;57:462–465.
86. Centers for Disease C. Prevention. Licensure of a

- meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use - advisory committee on immunization practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:273.
87. Rennels M, King Jr J, Ryall R, Papa T, Froeschle J. Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:429–435.
 88. Sanofi Pasteur Inc. *Menactra Prescribing Information*; September 16, 2016. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccir>
 89. Keyserling H, Papa T, Koranyi K, et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:907–913.
 90. Pichichero M, Casey J, Blatter M, et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:57–62.
 91. Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:173–184.
 92. Halperin SA, Diaz-Mitoma F, Dull P, Anemona A, Ceddia F. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine after one or two doses given to infants and toddlers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:259–267.
 93. Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau R, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2-10 years of age. *Vaccine*. 2010;28:7865–7872.
 94. Food and Drug Administration. Menveo prescribing information. <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vacci>
 95. Reisinger KS, Baxter R, Block SL, Shah J, Bedell L, Dull PM. Quadrivalent meningococcal vaccination of adults: phase III comparison of an investigational conjugate vaccine, MenACWY-CRM, with the licensed vaccine Menactra. *Clin*

- Vaccine Immunol.* 2009;16:1810–1815: PMID: 2786376.
96. Lujan-Zilbermann J, Warshaw MG, Williams PL, et al. Immunogenicity and safety of 1 vs 2 doses of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in youth infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr.* 2012;161:676–681: PMID: 3434315.
 97. Balmer P, Falconer M, McDonald P, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun.* 2004;72:332–337.
 98. Granoff DM, Harris SL. Protective activity of group C anticapsular antibodies elicited in two-year-olds by an investigational quadrivalent *Neisseria meningitidis*-diphtheria toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:490–497.
 99. Granoff DM, Morgan A, Welsch JA. Immunogenicity of an investigational quadrivalent *Neisseria meningitidis*-diphtheria toxoid conjugate vaccine in 2-year old children. *Vaccine.* 2005;23:4307–4314.
 100. Vu DM, Welsch JA, Zuno-Mitchell P, Dela Cruz JV, Granoff DM. Antibody persistence 3 years after immunization of adolescents with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2006;193:821–828.
 101. Gill CJ, Baxter R, Anemona A, Ciavarro G, Dull P. Persistence of immune responses after a single dose of Novartis meningococcal serogroup A, C W-135 and Y CRM-197 conjugate vaccine (Menveo(R)) or Menactra(R) among healthy adolescents. *Hum Vaccin.* 2010;6:881–887.
 102. Baxter R, Reisinger K, Block SL, et al. Antibody persistence after primary and booster doses of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:1169–1176.
 103. Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, et al. Effectiveness and duration of protection of one dose of a meningococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2017: 139.
 104. Centers for Disease C. Prevention. Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:72–76.
 105. Centers for Disease C. Prevention. Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate

- vaccine—United States, June–July 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:1023–1025.
106. Velentgas P, Amato AA, Bohn RL, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after meningococcal conjugate vaccination. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:1350–1358.
 107. Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. *Clin Infect Dis*. 2009;49:e1–10.
 108. Maiden MC, Ibarz-Pavon AB, Urwin R, et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis*. 2008;197:737–743.
 109. Maiden MC, Stuart JM. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet*. 2002;359:1829–1831.
 110. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ*. 2003;326:365–366.
 111. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet*. 2014;384:2123–2131.
 112. Sridhar S, Greenwood B, Head C, et al. Global incidence of serogroup B invasive meningococcal disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1334–1346.
 113. Finne J, Leinonen M, Makela PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet*. 1983;2:355–357.
 114. Jennings HJ, Lugowski C. Immunochemistry of groups A, B, and C meningococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugates. *J Immunol*. 1981;127:1011–1018.
 115. Kelly C, Arnold R, Galloway Y, O’Hallahan J. A prospective study of the effectiveness of the New Zealand meningococcal B vaccine. *Am J Epidemiol*. 2007;166:817–823.
 116. Harrison LH. Vaccines for prevention of group B meningococcal disease: not your father’s vaccines. *Vaccine*. 2015: 33.

117. Sacchi CT, Whitney AM, Popovic T, et al. Diversity and prevalence of PorA types in *Neisseria meningitidis* serogroup B in the United States 1992-1998. *J Infect Dis*. 2000;182:1169–1176.
118. Luo Y, Friese OV, Runnels HA, et al. The dual role of lipids of the lipoproteins in Trumenba, a self-adjuvanting vaccine against meningococcal meningitis B disease. *AAPS J*. 2016;18:1562–1575.
119. Tettelin H, Saunders NJ, Heidelberg J, et al. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science*. 2000;287:1809–1815.
120. Pizza M, Scarlato V, Masignani V, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science*. 2000;287:1816–1820.
121. Beernink PT, Caugant DA, Welsch JA, Koeberling O, Granoff DM. Meningococcal factor H-binding protein variants expressed by epidemic capsular group A, W-135, and X strains from Africa. *J Infect Dis*. 2009;199:1360–1368.
122. Pajon R, Fergus AM, Koeberling O, Caugant DA, Granoff DM. Meningococcal factor H binding proteins in epidemic strains from Africa: implications for vaccine development. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e1302.
123. Harris SL, Zhu D, Murphy E, et al. Preclinical evidence for the potential of a valent fHBP vaccine to prevent *Neisseria meningitidis* Serogroup C disease. *Hum Vaccin*. 2011; 7.
124. Wang X, Cohn A, Comanducci M, et al. Prevalence and genetic diversity of candidate vaccine antigens among invasive *Neisseria meningitidis* isolates in the United States. *Vaccine*. 2011;29:4739–4744.
125. Esposito S, Prymula R, Zuccotti GV, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine, 4CMenB, in infants (II). *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:2005–2014: PMID: PMC4186018.
126. Gossger N, Snape MD, Yu LM, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *Jama*. 2012;307:573–582.
127. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, et al. Immunogenicity and

- safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013;381:825–835.
128. Snape MD, Saroey P, John TM, et al. Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *CMAJ*. 2013;185:E715–E724: PMID: 3796620.
 129. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379:617–624.
 130. Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, Wang H, Dull P. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18:483–486.
 131. Perrett KP, McVernon J, Richmond PC, et al. Immune responses to a recombinant, four-component, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in adolescents: a phase III, randomized, multicentre, lot-to-lot consistency study. *Vaccine*. 2015;33:5217–5224.
 132. Marshall HS, Richmond PC, Nissen MD, et al. A phase 2 open-label safety and immunogenicity study of a meningococcal B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2013;31:1569–1575.
 133. Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information: TRUMENBA (Meningococcal Group B Vaccine).
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ucm384211.pdf>
 134. Vesikari T, Ostergaard L, Diez-Domingo J, et al. Meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine elicits broad and robust serum bactericidal responses in healthy adolescents. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2016;5:152–160: PMID: 5407127.
 135. Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, Patel M, MacNeil JR.

- Centers for disease C. Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged ≥ 10 Years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:608–612.
136. Muse D, Christensen S, Bhuyan P, et al. A phase 2, randomized, active-controlled, observer-blinded study to assess the immunogenicity, tolerability and safety of bivalent rLP2086, a meningococcal serogroup B vaccine, coadministered with tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccine and serogroup A, C Y and W-135 meningococcal conjugate vaccine in healthy US adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:673–682.
 137. Vesikari T, Wysocki J, Beeslaar J, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of bivalent rLP2086 meningococcal group B vaccine administered concomitantly with diphtheria, tetanus, and acellular pertussis and inactivated poliomyelitis vaccines to healthy adolescents. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2016;5:180–187: PMID: 5407129.
 138. Senders S, Bhuyan P, Jiang Q, et al. Immunogenicity, tolerability and safety in adolescents of bivalent rLP2086, a meningococcal serogroup B vaccine, coadministered with quadrivalent human papilloma virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:548–554.
 139. Santolaya ME, O’Ryan M, Valenzuela MT, et al. Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:2304–2310: PMID: 3981837.
 140. Lujan E, Winter K, Rovaris J, Liu Q, Granoff DM. Serum bactericidal antibody responses of students immunized with a meningococcal serogroup B vaccine in response to an outbreak on a university campus. *Clin Infect Dis*. 2017;.
 141. McQuaid F, Snape MD, John TM, et al. Persistence of specific bactericidal antibodies at 5 years of age after vaccination against serogroup B meningococcus in infancy and at 40 months. *CMAJ*. 2015;187:E215–E223: PMID: PMC4401613.
 142. Patton ME, Stephens D, Moore K, MacNeil JR. Updated recommendations for use of MenB-FHbp serogroup B meningococcal vaccine - advisory committee on

- immunization practices 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:509–513.
143. Lujan E, Partridge E, Giuntini S, Ram S, Granoff DM. Breadth and duration of meningococcal serum bactericidal activity in health care workers and microbiologists immunized with the MenB-FHbp vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24: PMCID: 5583465.
 144. De Wals P. Group QMDaVSaE. Results of a mass immunization campaign with 4-components serogroup B meningococcal vaccine (4CMenB) in Quebec Canada. In: *10th Annual Meningitis Research Foundation Meningitis Symposium*. Bristol UK. 2015;.
 145. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, et al. Impact of an immunization campaign to control an increased incidence of serogroup B meningococcal disease in one region of Quebec Canada. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1263–1267.
 146. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet*. 2016;388:2775–2782.
 147. Wilkins AL, Snape MD. Emerging clinical experience with vaccines against group B meningococcal disease. *Vaccine*. 2017;.
 148. Block SL, Szenborn L, Daly W, et al. A comparative evaluation of two investigational meningococcal ABCWY vaccine formulations: results of a phase 2 randomized, controlled trial. *Vaccine*. 2015;33:2500–2510.
 149. Murdoch H, Wallace L, Bishop J, Robertson C, Claire Cameron J. Risk of hospitalisation with fever following MenB vaccination: self-controlled case series analysis. *Arch Dis Child*. 2017;102:894–898.
 150. Nainani V, Galal U, Buttery J, Snape MD. An increase in accident and emergency presentations for adverse events following immunisation after introduction of the group B meningococcal vaccine: an observational study. *Arch Dis Child*. 2017;.
 151. Kapur S, Bourke T, Maney JA, Moriarty P. Emergency department attendance following 4-component meningococcal B vaccination in infants. *Arch Dis Child*. 2017;102:899–902.

152. Martinon-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Bernaola-Iturbe E, Diez-Domingo J, Jiang Q, Perez JL. A randomized, phase 1/2 trial of the safety, tolerability, and immunogenicity of bivalent rLP2086 meningococcal B vaccine in healthy infants. *Vaccine*. 2014;32:5206–5211.
153. Food and Drug Administration. Summary Basis for Regulatory Action: Trumenba.
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vacci>
154. Fiorito TM, Baird GL, Alexander-Scott N, et al. Adverse events following vaccination with bivalent rLP2086 (Trumenba(R)): an observational, longitudinal study during a college outbreak and a systematic review. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;.
155. Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, et al. A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. *Vaccine*. 2016;34:1465–1471.
156. Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N, et al. Meningococcal carriage evaluation in response to a serogroup B meningococcal disease outbreak and mass vaccination campaign at a college-Rhode Island 2015-2016. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1115–1122.
157. MacNeil JR, Rubin L, McNamara L, Briere EC, Clark TA, Cohn AC. Use of MenACWY-CRM vaccine in children aged 2 through 23 months at increased risk for meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:527–530.
158. MacNeil J, Rubin L, Folaranmi T, Ortega-Sanchez IR, Patel P, Martin SW. Use of serogroup B meningococcal vaccines in adolescents and young adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:1171–1176.
159. Advisory Committee on Immunization Practices/Centers for Disease Control and Prevention. Evidence-Based Recommendations—GRADE.
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/about-grade.html>.
160. Bruce MG, Rosenstein NE, Capparella JM, Shutt KA, Perkins

- BA, Collins M. Risk factors for meningococcal disease in college students. *JAMA*. 2001;286:688–693.
161. Harrison LH, Dwyer DM, Maples CT, Billmann L. Risk of meningococcal infection in college students. *JAMA*. 1999;281:1906–1910.
 162. Harrison LH, Pass MA, Mendelsohn AB, et al. Invasive meningococcal disease in adolescents and young adults. *JAMA*. 2001;286:694–699.
 163. Harris CM, Wu HM, Li J, et al. Meningococcal disease in patients with HIV infection—a review of cases reported through active surveillance in the United States 2000-2008. *Open Forum Infect Dis*. 2016;.
 164. Cohen C, Singh E, Wu HM, et al. Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *Aids*. 2010;24:1351–1360.
 165. Centers for é Control and Prevention, Infant meningococcal vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations and rationale. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:52–54.
 166. Centers for Disease Control and Prevention Syncope after vaccination—United States January 2005–July 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:457–460.
 167. Centers for Disease Control and Prevention General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60:1–64.
 168. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for the Evaluation and Public Health Management of Suspected Outbreaks of Meningococcal Disease. (In preparation).
 169. Walker TY, Elam-Evans LD, Singleton JA, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 Years - United States 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:874–882.
 170. National vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years—United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:885-888.
 171. Granoff DM, Giuntini S, Gowans FA, Lujan E, Sharkey K, Beernink PT. Enhanced protective antibody to a mutant meningococcal factor H-binding protein with low-

factor H binding. *JCI Insight*. 2016;1:e88907: PMID: 5033880.

CAPÍTULO 8

Inmunología de las vacunas: ¿qué necesitan saber los profesionales clínicos?

Daniel M. Altmann, PhD

Introducción

La lógica de las vacunaciones se articula con facilidad y se comprende ampliamente. Cuando un individuo necesita una defensa ante un ataque, bien sea ante una infección –bacteriana, vírica, micótica, parasitaria– o ante un tumor, existe la necesidad de generar para ello una inmunidad rápida, específica y potente. Sin embargo, la maduración de una respuesta inmunitaria eficaz es un proceso relativamente lento, de modo que, en el caso de un atacante muy patógeno, la batalla puede haberse perdido mucho antes de que esto ocurra. Así, el objetivo de una vacuna es potenciar una inmunidad específica que sea lo suficientemente rápida y eficaz como para prevenir o mejorar una enfermedad clínica.

La consideración de los beneficios de las vacunas y los requisitos mecanicistas de una vacuna específicamente protectora exigen un repaso breve de los componentes relevantes de una respuesta inmunitaria eficaz y se cubren en los apartados siguientes.

Inducción de una respuesta inmunitaria protectora: repaso terminológico

Inmunidad innata, inmunidad adaptativa y memoria

La función del sistema inmunitario es responder a un ataque. Puede considerarse como un sistema enormemente polifacético de órganos, ganglios linfáticos, células y moléculas. La inmunología realiza una distinción entre dos ramas interconectadas de la respuesta inmunitaria, la inmunidad innata y la adaptativa. El término «inmunidad innata» se refiere a mecanismos inmunitarios que son rápidos, en algunas ocasiones casi inmediatos, pero que carecen bien de especificidad antigénica o de memoria. Para desencadenar una respuesta inmunitaria, un invasor indeseado, sea un tumor, una bacteria o una célula infectada por un virus, debe reconocerse como extraño/peligroso. La fase inicial de la inmunidad durante la que tiene lugar el reconocimiento y sucede la primera respuesta se produce a través del reconocimiento por receptores de reconocimiento del patrón de la respuesta inmunitaria innata. Así, esta es una respuesta que tiene cierto grado de especificidad –el organismo ha reconocido que esta célula expresa patrones moleculares de células bacterianas más que de células humanas–, pero carece de hecho de especificidad antigénica, por ejemplo, un conocimiento de si este es *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*. La respuesta también carece de memoria. Eso es, la respuesta innata a la bacteria, guiada por un patrón de reconocimiento, es esencialmente del mismo carácter y magnitud vez tras vez. Esto contrasta con la inmunidad adaptativa, específica, donde, como consecuencia de haber encontrado y respondido previamente a un germen específico, los linfocitos B y T del sistema inmunitario poseen memoria, están aumentados en número y preparados para organizar una respuesta mejorada y más eficaz.

Los pasos con múltiples capas de las defensas inmunitarias innatas pueden describirse mejor al imaginar los obstáculos que afronta una bacteria patógena inhalada en el pulmón humano. Primero, existen las barreras físicas de los cilios respiratorios y el moco impregnado de lisozima. Luego hay antimicrobianos, surfactantes, defensinas y lectinas de unión a la manosa. Una vez que las estructuras de la bacteria conservadas en los microbios, los así llamados patrones moleculares asociados a los microorganismos patógenos (PAMP), se reconocen mediante receptores innatos de las células del anfitrión, incluidos los neutrófilos, las células epiteliales, los macrófagos y las células dendríticas, se pone en marcha una respuesta inmunitaria muy rápida. Entre los receptores innatos que desencadenan esta batería de respuestas están los receptores de tipo *toll* (TLR) y los receptores similares al dominio de oligomerización ligador de nucleótidos (NOD), denominados

receptores similares a NOD. Las consecuencias de esta activación pueden ser variadas, según el microorganismo patógeno y el contexto, e incluyen la activación de la lectina ligadora de manosa, citocinas innatas e interferones, la quimiotaxia de los neutrófilos, la activación y formación de trampas extracelulares de neutrófilos, la fagocitosis, la liberación de especies reactivas del oxígeno y la activación de células citolíticas naturales y células linfocíticas innatas.

Las vacunas no están diseñadas primariamente para activar esta rama de la respuesta inmunitaria, así que, ¿cuál es su significado en consideración a la inmunidad inducida por las vacunas? El primer punto que hay que poner de relieve es que, en la mayoría de los sujetos sanos, este es un proceso abrumadoramente eficaz, que repele a la mayor parte de los microorganismos patógenos. Segundo, esta activación de la inmunidad innata, que se encuentra en el origen del reconocimiento de todos los microorganismos patógenos, está ligada a la activación de una inmunidad eficaz y apropiada, mediante anticuerpos protectores y linfocitos T. Así, el objetivo de cualquier estrategia vacunal exitosa es encontrar maneras de imitar los componentes estimuladores correctos de estos interruptores innatos. Algunas veces esto puede ser mediante el uso de variantes atenuadas o no patógenas que inducen, sin embargo, todas las señales de activación innata habituales. Otras veces este es el papel de un adyuvante seguro, pero verdaderamente estimulador.

Una vez que se ha alertado a las células y a las rutas de la respuesta inmunitaria innata de la presencia de un invasor patógeno, se activa la respuesta inmunitaria adaptativa. La «inmunidad adaptativa» se refiere a la respuesta de los linfocitos B y T. A diferencia de la inmunidad innata, el rasgo clave de la inmunidad adaptativa es que depende de receptores para antígenos muy específicos, anticuerpos en el caso de los linfocitos B y receptores del linfocito T en el caso de los linfocitos T. Desde el punto de vista de una respuesta eficaz ante la infección, esta rama adaptativa de la respuesta inmunitaria tiene la desventaja de que el desarrollo de una respuesta nueva es lento, y despegar realmente puede costarle unas pocas semanas. La maduración de la inmunidad mediante linfocitos B incluye una demora inicial hasta producir una respuesta de anticuerpos específica y detectable, a continuación la producción de anticuerpos IgM con una afinidad relativamente baja, el cambio a las subclases de inmunoglobulinas (Ig) apropiadas y luego la maduración progresiva de la afinidad mediante una hipermutación somática (SHM) para producir una respuesta de anticuerpos específica, muy afín y duradera, con un subconjunto de células que sobreviven a largo plazo como un grupo de linfocitos B memoria. Esto puede llevar varias semanas desde la entrada inicial de un antígeno recién encontrado. También en el caso de la inmunidad por linfocitos T, el encuentro inicial con el antígeno es cualitativa y cuantitativamente diferente de los encuentros ulteriores. Los antígenos microbianos deben percibirse y juntarse con las células dendríticas, que migran a los folículos de los ganglios

linfáticos o de los órganos linfáticos secundarios, para interactuar con los linfocitos T que llevan un receptor específico para este antígeno, lo que da origen a los centros germinales. Dependiendo de las señales y las citocinas que el linfocito T ha recibido de la célula dendrítica, a continuación se diferenciará en una célula con un programa efector antimicrobiano apropiado al contexto.

El estímulo mediante la vacunación genera una respuesta de memoria muy específica frente al antígeno, apropiada al contexto. El término «memoria» en este contexto lleva consigo un número de implicaciones. Para el subconjunto de linfocitos B productores de anticuerpos, la interacción con los linfocitos T foliculares cooperadores dentro de los centros germinales de los órganos linfáticos primarios y secundarios genera un subconjunto de linfocitos B específicos frente a un antígeno que se producen con mayor intensidad, han experimentado una SHM para alcanzar una maduración de la afinidad y han cambiado a la subclase de anticuerpos apropiada. Aunque el receptor del linfocito T opera mediante la interacción con péptidos antigénicos con afinidades moderadas y no experimenta ninguna maduración de la afinidad, la proliferación del subconjunto precursor inicial se traduce en que la frecuencia de células específicas frente a este antígeno será mayor en cualquier encuentro ulterior. De forma similar al subconjunto de linfocitos B, los linfocitos T que responden en el encuentro inicial sobrevivirán a largo plazo como una población memoria.

Note que los linfocitos T y B actúan en concierto para desencadenar una respuesta adaptativa eficaz a una vacuna o una infección natural –de ahí el antiguo concepto del requisito de la «cooperación» del linfocito T–. La excepción a esto son las vacunas de polisacáridos de la cápsula, que son independientes del linfocito T, pero solamente pueden estimular una respuesta de linfocitos B de tipo IgM, de baja afinidad y que carece de memoria. Las vacunas conjugadas abordan este problema al vincular un antígeno de polisacárido que estimule al linfocito B a un antígeno proteínico que estimule al linfocito T para que aporte ayuda, lo cual induce un cambio de clase de Ig y una SHM.

Para que una vacuna incluya antígenos reconocidos tanto por linfocitos B como T, como es el caso de todos los microbios, la idea es que el antígeno microbiano sea procesado por células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas, que, como consecuencia, maduran y migran a un folículo linfático. Esta es una estructura especializada dentro de los ganglios linfáticos y los órganos linfáticos donde los linfocitos B pueden entrar en contacto íntimo con los linfocitos T cooperadores foliculares para iniciar una respuesta. El procesamiento de antígenos por la célula dendrítica madura provoca la presentación de fragmentos cortos, escindidos mediante proteólisis dentro del surco ligador de péptidos de una molécula del antígeno leucocítico humano (HLA) situada en la superficie celular. Este complejo péptido-HLA es reconocido por el receptor del linfocito T específico de un linfocito T circulante, lo que lleva a la activación celular y a la liberación de citocinas. El

receptor del linfocito B puede ser o no específico frente a un antígeno idéntico dentro de este microbio patógeno. Debido a que los receptores de los linfocitos T reconocen fragmentos peptídicos procesados, de pequeño tamaño, y a que los receptores de los linfocitos B por lo general reconocen estructuras proteínicas tridimensionales, de tipo terciario, los dos tipos de receptores no reconocerán necesariamente en cada caso el mismo tramo de antígenos.

Así, el precepto central que forma la base de la inmunología de una vacunología eficaz es que, con respecto a la respuesta inmunitaria adaptativa a un antígeno específico, las respuestas inmunitarias secundarias están muy mejoradas, tanto cualitativa como cuantitativamente, con respecto al encuentro primario. Esto le da al anfitrión una ventaja decisiva en la carrera armamentística contra el microorganismo patógeno.

Diferentes formas de inmunidad protectora: fenotipos inmunitarios efectores

Durante gran parte de la historia temprana de la vacunología, desde el siglo x en China y desde Jenner y Pasteur en adelante, elucidar qué cepa patógena podía conferir inmunidad protectora ante una exposición a un microorganismo patógeno ha sido de naturaleza empírica más que el resultado de una caracterización molecular detallada. Esta estrategia sobrevivió a través de muchas vacunas relativamente modernas, muy exitosas, incluidas las vacunas contra el virus de la poliomielitis y la fiebre amarilla. En muchos casos, el «correlato de protección» (CoP) clave es el título del anticuerpo capaz de neutralizar al microorganismo patógeno que penetra. Se consideran más eficaces las vacunas más capaces de inducir una gran cantidad de anticuerpos que puedan unirse con afinidad alta y neutralizar a un virus o a una bacteria que penetra antes de que pueda diseminarse y causar un daño sistémico. La neutralización puede comprender la bacteriostasis y la opsonización para la fagocitosis. Para gran parte de la vacunología, los títulos neutralizantes como CoP son una perogrullada. Las pruebas preliminares de esto proceden de ejemplos de infecciones humanas o experimentales, en las cuales la simple transferencia pasiva del anticuerpo neutralizante era suficiente para reproducir el efecto protector pleno de la vacuna original, sin una implicación ulterior de las células inmunizadas. Verdaderamente, algunas vacunas muy eficaces inducen una potente protección mediada por anticuerpos de una manera que es esencialmente independiente de la inmunidad de los linfocitos T, como las vacunas de polisacáridos capsulares antineumocócica y antimeningocócica; dependen del hecho de que los linfocitos B parecen responder a las estructuras glucídicas repetidas multivalentes sin la ayuda de los linfocitos T.¹ Sin embargo, conforme se ha caracterizado con mayor detalle la inmunidad molecular de diversas infecciones, ha quedado claro que en la mayoría de los antígenos proteínicos microbianos puede ser óptimo estimular diferentes componentes de la respuesta inmunitaria adaptativa para lograr una protección máxima en diferentes contextos. Esto se aprecia con facilidad cuando uno considera que pueden necesitarse diferentes mecanismos inmunitarios efectores para desprender un nematodo del intestino, para eliminar esporas de *Aspergillus* de los bronquios o para matar una célula infectada por un virus en el encéfalo.

Durante varias décadas se han conocido mejor los detalles para comprender los subconjuntos inmunitarios funcionales diferentes en los que pueden subdividirse los linfocitos T. Esto comenzó cuando se apreció que los linfocitos T pueden subdividirse en sentido amplio en los que primariamente

lisan dianas tales como células infectadas por virus (linfocitos T citotóxicos CD8) y los que fabrican baterías de citocinas solubles para facilitar la función de otras células, especialmente el cambio de clase de Ig en los linfocitos B (linfocitos T cooperadores CD4). Cada uno de estos se subdivide actualmente según su función efectora y su perfil de citocinas en varios subconjuntos (tabla 8-1). ¿Por qué debería esto importarle a la vacunología? La respuesta retrotrae al contexto de pertinencia de la respuesta. Por ejemplo, las respuestas potentes de tipo alérgico, eosinofílicas, impulsadas por la IgE, pueden ser muy deseables para expulsar parásitos del intestino y así deseables en una vacuna antiparasitaria, pero muy indeseables para microorganismos patógenos pulmonares, cuando uno considera el daño que tales respuestas pueden producir a la delicada superficie mucosa del pulmón. Por otra parte, vacunas capaces de inducir linfocitos CD4 que fabrican la citocina interleucina 17 (IL-17) pueden ser muy deseables para evitar infecciones micobacterianas, pero más bien ineficaces para las enfermedades parasitarias.² Aun cuando los linfocitos CD8 se han definido en función de su función primaria de citólisis de dianas, también pueden estratificarse en función de sus programas para secreción de citocinas.

Tabla 8-1

Rasgos clave de los subconjuntos de linfocitos T en la respuesta inmunitaria adaptativa

Subconjuntos de linfocitos T	Marcadores	Citocinas distintivas	Relevancia de la infección/vacuna
Th1	CD4, CXCR3 y CCR5	Interferón γ	Bacterias intracelulares, infección vírica
Th2	CD4, CRTH2, CCR3 y CCR4	Interleucinas 4, 5 y 13	Infecciones parasitarias, cambio de la clase de linfocitos B a IgG1 e IgE
Th9	CD4 y CCR6	Interleucina 9	Papel propuesto en la inmunidad a los tumores
Th17	CD4, CCR4 y CCR6	Interleucina 17	Bacterias extracelulares, hongos
Tfh	CXCR5	Interleucinas 6, 10 y 21	Colaboración con linfocitos B, formación de linfocitos B memoria
Treg	CCR6, CD39, CD25-hi y FoxP3	Interleucina 10 y TGF β	Regulación de las respuestas para prevenir trastornos inmunitarios
Tc1	CD8, CD183 y CD195	Interferón γ	Infecciones víricas, tumores
Tc17	CD8, CCR5 y CCR6	Interleucina 17	Hongos

La información de esta tabla es un resumen de múltiples fuentes de información reunida a partir del análisis de respuestas tanto en pacientes como en modelos experimentales en ratones.

En resumen, es claro que la respuesta inmunitaria adaptativa abarca un arsenal muy diverso de mecanismos efectores, desde las subclases de

anticuerpos y sus funciones asociadas hasta las citocinas de los linfocitos T y la citotoxicidad, que han evolucionado de forma exquisita para conseguir una respuesta idónea a la presión de selección de los microorganismos patógenos invasores. Hay una apreciación creciente de que las vacunas deben armonizarse con el carácter particular de inmunidad protectora que necesita desencadenarse. Aunque el campo de la vacunología tiene innumerables victorias que celebrar por su repercusión en la salud pública, varios proyectos tambaleantes aparente irresolubles, como las vacunas contra el VIH, la TB y el paludismo, atestiguan este vacío de conocimientos sobre cómo adquirir una inmunidad protectora completa.

Diferentes tipos de vacunas

Las vacunas son de muchos tipos, lo que lleva intrínseco diferentes ventajas y desventajas en términos de eficacia, capacidad inmunógena, duración de la protección entre dosis de recuerdo, pertinencia de la respuesta, facilidad de la producción, coste de la producción y seguridad.

La diferencia dominante entre los preparados de vacunas es entre las de microorganismos vivos atenuados y las de virus inactivados/inactivos. El término «vacuna de microorganismos vivos atenuados» abarca todas aquellas en las que, mediante pases repetidos o mutación, se consigue una variante protectora, pero no patógena. Entre las vacunas de este tipo están los virus *vaccinia*; sarampión, rubéola y parotiditis (SRP), la fiebre amarilla y el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Las ventajas de estas vacunas son que los microbios vivos, intactos, se replican con normalidad en el anfitrión humano y emiten las señales de activación del sistema inmunitario innato apropiadas, a través de la expresión de PAMP, para guiar la respuesta protectora adecuada. Además, esto significa que una dosis única es por lo general suficiente. Sin embargo, estas vacunas son más exigentes de producir, registrar, vigilar, almacenar y transportar, que las de virus inactivados, y es más probable que se asocien a efectos adversos. Dado que los virus vivos tienen un riesgo potencial de volverse patógenos, algunos se hallan contraindicados en receptores inmunodeprimidos o embarazadas.

Bajo el título de vacunas de microorganismos inactivados o inactivos se encuentra una amplia variedad de diferentes tipos de preparados. Esto incluye vacunas inactivadas con calor o formol, subunidades microbianas, toxinas, proteínas, polisacáridos y filtrados. También incluye productos fabricados mediante tecnología de ADN recombinante, incluidas proteínas recombinantes, vacunas de ADN y vacunas de secuencias de epítomos. Dentro de este último grupo se encuentran los muchos ejemplos en los que se han clonado genes de antígenos microbianos o grupos de antígenos dentro de un virus portador benigno, como un adenovirus o un virus *vaccinia*.³ Las vacunas de ADN y las vacunas de secuencias de epítomos parecen prometedoras en un contexto de investigación, pero todavía no han tenido una gran repercusión clínica. Parte de la lógica para vacunar con componentes específicos del microorganismo es el riesgo mucho menor de cualquier efecto adverso. Este grupo muy variado de vacunas se asocian de forma variable a una multitud de pros y contras dependiendo del caso específico. Tienen como rasgos comunes el tener menos capacidad inmunógena que las vacunas de microorganismos vivos atenuados, y tienden a requerir dos o múltiples dosis y, en muchos casos, el uso de un adyuvante. Aunque la simple inactivación mediante calor o fijación con formol puede parecer la estrategia más sencilla y conservadora para comprobar e imitar la capacidad inmunógena del microorganismo patógeno vivo, las alteraciones asociadas de la capacidad inmunógena pueden tener consecuencias

imprevistas. Ejemplos históricos que se citan a menudo son las vacunas contra el virus sincitial respiratorio (VSR) y del sarampión inactivadas mediante formaldehído. En estos casos, el tratamiento con formaldehído modificó la estructura química de los antígenos víricos, desviando así el fenotipo efector de la respuesta de linfocito T hacia un perfil Th2 inadecuado y patógeno.⁴

Inmunógenos en las vacunas: descubrimiento de antígenos

Vacunas que están hoy en un amplio uso abarcan desde la vacuna BCG contra la tuberculosis, esencialmente una variante atenuada que lleva la gran mayoría de antígenos codificados por el genoma de la micobacteria, unos 4.000 antígenos diferentes, hasta la vacuna contra el carbunco, que contiene solamente un antígeno de *Bacillus anthracis*. En cualquier estrategia vacunal que consista en utilizar un preparado de subunidades en vez del microbio entero se plantea la pregunta de ¿qué antígenos incluir para maximizar la protección? Este tema del descubrimiento de antígenos para elaborar vacunas protectoras ha sido exigente. Podría imaginarse que simplemente pudiese mirarse el suero de las personas que se han recuperado de una infección concreta y determinar si hay una respuesta de anticuerpos (o de linfocitos T) particularmente potente frente a un antígeno o conjunto de antígenos dado. La limitación de esta estrategia es que muchos componentes del genoma microbiano pueden en verdad tener una alta capacidad inmunógena, pero no todo lo que tiene capacidad inmunógena es necesariamente protector. ¿Cómo tamizar para encontrar el componente con mayor capacidad inmunógena y protectora de un genoma microbiano complejo? Se han aplicado un número de estrategias, muchas de ellas variaciones del tema de la «vacunología inversa», tal como propuso inicialmente Rappuoli et al.^{5,6} La estrategia se aplicó con éxito por primera vez para la traslación de la vacuna MenB (*Neisseria meningitidis*), y desde entonces se ha aplicado en una amplia gama de infecciones diferentes. El término describe una estrategia en desarrollo, que comienza con la secuenciación del genoma completo, el filtrado de los productos génicos que se prevé sean visibles para el sistema inmunitario del anfitrión (p. ej., antígenos segregados o de la pared celular bacteriana) y luego la utilización de tamices funcionales de alto rendimiento, como la capacidad de suscitar anticuerpos neutralizadores después de la inyección en ratones de cada proteína recombinante. Una estrategia relacionada ha sido el uso de «matrices de antígenos».⁷ Esto implica cubrir laminillas de cristal mediante robots con varios cientos de proteínas recombinantes a partir de una secuencia microbiana, y entonces utilizar estas para cribar patrones comunes de reconocimiento inmunitario, por ejemplo, utilizando grupos de antisueros de pacientes que se han recuperado de la infección en cuestión.

Aunque de una forma intuitiva puede parecer atractivo que el repertorio

antigénico entero del microbio deba seguramente desencadenar una respuesta protectora más potente que algún subconjunto seleccionado de antígenos purificados, la experiencia ha demostrado que esto no es necesariamente el caso siempre; vea, por ejemplo, la experiencia con la vacunación contra el herpes zóster, en la que la vacuna con una única glucoproteína E (Shingrix) parece funcionar mejor que el virus vivo atenuado.

En general, las estrategias contemporáneas de alto rendimiento para cribar antígenos inmunodominantes para los linfocitos B y T significan que, como ha sido el caso para las infecciones por el virus del Zika y el virus del Ébola, a menudo es posible moverse muy rápidamente desde la secuenciación microbiana al descubrimiento de antígenos, y entonces directamente a la síntesis de vacunas recombinantes para estudios.^{8,9}

Adyuvantes

Con un número de candidatos a vacunas basadas en proteínas inactivas o preparados de polisacáridos con capacidad inmunógena en constante aumento, gran parte del éxito de los estudios sobre vacunas depende del uso de adyuvantes seguros, pero eficaces. Quedará claro tras la discusión previa que el objetivo de un adyuvante ideal sería sustituir, tan fielmente como sea posible, las señales innatas de daño que permitan al sistema inmunitario innato activar componentes de la respuesta inmunitaria adaptativa potentes y apropiadamente protectores. El adyuvante ideal necesita llevar las vacunas de subunidades al mismo nivel que las vacunas de microorganismos vivos en cuanto a capacidad inmunógena, protección y eficacia, después de una o unas pocas dosis. A pesar del inmenso progreso en investigación básica sobre las señales innatas de peligro, la traslación de este conocimiento a adyuvantes autorizados para un uso clínico ha sido relativamente lenta. Muchos estudios históricos de inmunología experimental en ratones han dependido del efecto adyuvante muy potente del adyuvante completo de Freund –una emulsión de aceite mineral que contiene una dosis alta de *Mycobacterium tuberculosis* muertos por calor–, un preparado que sería inaceptable para uso humano. Ha sido un reto obtener adyuvantes clínicos con una potencia similar. El desarrollo clínico de adyuvantes ha consistido en su mayor parte en vehículos de liberación de vacunas (incluido el viejo concepto de generar un «antígeno de absorción lenta» para una dispersión y absorción lentas) y en inmunoestimulantes, particularmente a través de la activación de los receptores de reconocimiento de patrones.^{10,11}

Dentro de la categoría de vehículos de entrega de vacunas está el «alumbre» (sulfato de aluminio y potasio), utilizado en las vacunas contra el VPH, la HepB y la tos ferina. También en este grupo está el escualeno (MF59) y la emulsión de agua en aceite (AS03), utilizada en las vacunas contra la gripe pandémica y estacional. Se utilizan liposomas para la liberación de antígenos en la vacuna HepA. Los adyuvantes basados en saponinas se utilizan en vacunas veterinarias y se encuentran en estudio en varias aplicaciones en vacunología para seres humanos.

Un gran número de adyuvantes inmunoestimulantes se encuentran actualmente en estudio para uso en vacunas humanas. Un fabricante utilizó el término «sistemas adyuvantes» para describir combinaciones de adyuvantes, tres de los cuales se utilizan actualmente en vacunas autorizadas: AS01, AS03 y AS04.¹² AS04, un ejemplo de lo que puede llamarse un adyuvante «combinado», que comprende una mezcla de alumbre y lípido A monofosforilo (MPL), es el derivado de un lipopolisacárido bacteriano que es el ligando prototípico del receptor de reconocimiento de patrones TLR-4 –un motor clave de las respuestas antimicrobianas de los linfocitos Th1–. Se utiliza en algunos preparados de vacunas contra el VPH y HepB. La vacuna candidata del herpes zóster, una vacuna recombinante que comprende la

glucoproteína E del VVZ, utiliza AS01 como adyuvante. Este fue también el adyuvante en los estudios de fase 1 de la vacuna contra el paludismo RTS,S. AS01 es una combinación de los inmunoestimulantes QS-21 y MPL con liposomas.

Evaluación de vacunas: correlatos de protección

Desde 2001, Plotkin et al. han argumentado que la vacunología debía desarrollar métodos y términos que estableciesen marcadores de eficacia validados y medibles sustitutos de los criterios de valoración en las enfermedades clínicas.^{13,14} Esto facilitaría la dosificación de las vacunas, la evaluación y la autorización, e impulsaría ciclos repetitivos de desarrollo de vacunas a través de una mejor comprensión de los mecanismos protectores. Se resalta que los CoP validados son un cuello de botella clave en el desarrollo de vacunas. Los investigadores, fabricantes, reguladores y legisladores que desarrollan nuevos programas vacunales otorgan una importancia central a los CoP en la evaluación de estudios. Los CoP se basaban tradicionalmente con frecuencia en títulos de anticuerpos, que se deducía que ofrecían un correlato de la protección *in vivo*. La capacidad de un régimen de vacunación de conseguir el valor absoluto requerido podía tener una repercusión profunda en la evaluación de un estudio, con decisiones de «interrumpir-reanudar». Sin embargo, para muchos microorganismos patógenos que imponen una alta carga de enfermedad, carecemos de las intuiciones mecanicistas pertinentes y así de estudios relevantes validados. Muchas vacunas actualmente en estudio pueden depender en forma variable de la inmunidad innata, de anticuerpos con diferentes funciones y especificidades, y de subconjuntos de linfocitos T. Estrategias relevantes en la validación de CoP pueden así incluir análisis de linfocitos T, biología de sistemas/transcriptómica, modelos animales y estudios de estímulo en seres humanos, modelos matemáticos y modelos de neutralización *in vitro*/bactericidas.

Las estrategias de CoP pueden ser así muy específicas del contexto y carecer de un enfoque de «talla única» entre microorganismos patógenos o incluso entre cohortes. Puede haber diferencias geográficas o de población en los títulos de anticuerpos requeridos para la protección, como con la enfermedad neumocócica, la gripe o la vacunación BCG, en las que las respuestas protectoras difieren con la edad. En algunos estudios de vacunas en curso, como los virus del Ébola y del Zika, hay necesidad de una rápida evaluación y autorización, y todavía solo un conocimiento escaso de los correlatos protectores específicos. En otros estudios de vacunas, como RTS,S para el paludismo o RV144 para el VIH, hay pruebas de una protección parcial, con la necesidad de definir el CoP asociado, lo que lleva a mejoras repetitivas.¹⁵ En algunos casos, como con las vacunas del meningococo del grupo B, la autorización se basó en el correlato en sí mismo, más que en estudios de eficacia. Sin embargo, conforme se desarrollan vacunas más

rápidamente para atender a crisis sanitarias por enfermedades infecciosas emergentes, tenemos a menudo poca información de partida sobre las rutas inmunitarias o CoP específicos.

Pollard propuso como punto de partida que un CoP es «un biomarcador que se asocia estadísticamente con protección». Más allá de esto, puede haber correlatos absolutos y relativos, y cocorrelatos, esto es, múltiples rutas implicadas en la protección.¹⁶ Un perfeccionamiento ulterior fue la distinción entre un CoP mecanicista, que indica una protección mediada por parámetros inmunitarios, y un CoP no mecanicista. En muchos casos, la capacidad de definir un CoP relevante puede requerir el conocimiento detallado de la inmunología/fisiopatología de la enfermedad específica. ¿Cuáles son los antígenos protectores implicados? ¿Cuál es el espectro clínico de respuesta a la exposición y, así, qué criterio de valoración protector es relevante? ¿Hay un problema de inmunidad de base con reacción cruzada para especies microbianas relacionadas? ¿Hay una exposición de base, asintomática, al microorganismo patógeno en la población de estudios? ¿Cuál es la valoración de la inmunidad con relevancia funcional: la frecuencia de linfocitos T secretores de IFN γ ? ¿La frecuencia de linfocitos T o B específicos frente a epítomos inmunodominantes? ¿Las biofirmas transcriptómicas de modelos de primates no humanos, los modelos de estímulo en seres humanos o de exposición natural sintomática frente a asintomática? ¿Anticuerpos bactericidas o neutralizantes? ¿Y qué hay acerca de la vigilancia de las vacunas multivalentes? ¿Son las mayores respuestas las mejores? ¿Qué pasa con las respuestas inmunopatógenas y la potenciación inmunitaria y el efecto de intensificación de enfermedad mediado por anticuerpos que ha sido motivo de preocupación en los estudios de la vacuna contra el dengue? ¿Hay diferentes respuestas de CoP según la edad o la etnia?

La caja de herramientas de la investigación sobre las vacunas cambia rápidamente en esta era de la «biología de sistemas» a gran escala. La investigación sobre CoP puede abarcar actualmente conjuntos de datos bioinformáticos vastos y variados, lo que incluye la transcriptómica (esto es, el perfil de ARN de las células que responden de los pacientes), la citometría de flujo, los análisis de los linfocitos T y de los anticuerpos, y los datos de protección experimentales.¹⁷ Incluso el análisis de anticuerpos de pacientes se ha ampliado para integrar el análisis computacional a través de múltiples sistemas de evaluación de la función efectora –la así llamada «serología de sistemas»–.¹⁸ Esto destaca la necesidad en este campo de entrenar y educar a los graduados con los conocimientos informáticos y aritméticos para trabajar con este nuevo tipo y escala de datos integrados.

Direcciones futuras en la inmunología de las vacunas: conclusiones

Las décadas recientes han sido testigo de una explosión del conocimiento en inmunología, microbiología, biología de sistemas y bioinformática. En muchos aspectos esto ofrece una enorme esperanza en vacunas nuevas y muy necesarias. Las vacunas candidatas pueden producirse de forma rápida y racional, y evaluarse de forma exhaustiva. Por otra parte, a pesar de enormes éxitos en áreas como la secuenciación completa del genoma de los microorganismos patógenos, la inmunidad innata, el descubrimiento de antígenos y la inmunología esencial del linfocito T, todo esto no se ha traducido todavía en victorias rápidas frente a desafíos infecciosos actualmente intratables, lo que incluye el VIH, la TB y el paludismo.

Bibliografía

1. Defrance T, Taillardet M, Genestier L. T cell-independent B cell memory. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(3):330–336.
2. Ottenhoff TH. New pathways of protective and pathological host defense to mycobacteria. *Trends Microbiol*. 2012;20(9):419–428.
3. Ewer KJ, Lambe T, Rollier CS, Spencer AJ, Hill AV, Dorrell L. Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact. *Curr Opin Immunol*. 2016;41:47–54.
4. Moghaddam A, Olszewska W, Wang B, et al. A potential molecular mechanism for hypersensitivity caused by formalin-inactivated vaccines. *Nat Med*. 2016;12(8):905–907.
5. Rappuoli R, Bottomley MJ, D’Oro U, Finco O, De Gregorio E. Reverse vaccinology 2.0: human immunology instructs vaccine antigen design. *J Exp Med*. 2016;213(4):469–481.
6. Rappuoli R, Covacci A. Reverse vaccinology and genomics. *Science*. 2003;302(5645):602.
7. Crompton PD, Kayala MA, Traore B, et al. A prospective analysis of the Ab response to *Plasmodium falciparum* before and after a malaria season by protein microarray. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(15):6958–6963.
8. Zhou Y, Sullivan NJ. Immunology and evolution of the adenovirus prime MVA boost Ebola virus vaccine. *Curr Opin Immunol*. 2015;35:131–136.
9. Pierson TC, Graham BS. Zika virus: immunity and vaccine development. *Cell*. 2016;167(3):625–631.
10. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:991–1045.
11. Pradeu T, Cooper EL. The danger theory: 20 years later. *Front Immunol*. 2012;3:287.
12. Garçon N, Di Pasquale A. From discovery to licensure, the Adjuvant System story. *Hum Vaccines Immunother*. 2017;13:19–33.
13. Plotkin SA. Complex correlates of protection after vaccination. *Clin Infect Dis*. 2013;56(10):1458–1465.
14. Plotkin SA, Gilbert PB. Nomenclature for immune correlates of protection after vaccination. *Clin Infect Dis*. 2012;54(11):1615–1617.

15. White MT, Verity R, Griffin JT, et al. Immunogenicity of the RTS,S/AS01 malaria vaccine and implications for duration of vaccine efficacy: secondary analysis of data from a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(12):1450–1458.
16. Carter MJ, Blomke CJ, Pollard AJ. Immunological correlates of vaccine-mediated protection. In: Bloom BR, Lambert P-H, eds. *The Vaccine Book*. Amsterdam: Boston: Elsevier; 2017:122: [chapter 7].
17. Furman D, Davis MM. New approaches to understanding the immune response to vaccination and infection. *Vaccine*. 2015;33(40):5271–5281.
18. Arnold KB, Chung AW. Prospects from systems serology research. *Immunology*. 2018;153(3):279–289: <http://dx.doi.org/10.1111/imm.12861>.

CAPÍTULO 9

Uso de las vacunas en los adultos inmunodeprimidos: problemas y soluciones

Jennifer A. Whitaker, MD, MS

Kenneth Valles, BS

Pritish K. Tosh, MD

Gregory A. Poland, MD, FIDSA, MACP, FRCP (LONDON)

Introducción

El término «inmunodeprimido» abarca un espectro muy amplio y hace referencia a las inmunodeficiencias primarias, los trastornos médicos adquiridos secundarios que alteran la competencia inmunitaria, los efectos del envejecimiento y los tratamientos inmunodepresores. Casi a diario se siguen añadiendo nuevos fármacos biológicos al arsenal inmunodepresor. No es fácil predecir las consecuencias que pueden tener estos fármacos, los trastornos médicos inmunodepresores y sus interacciones sobre la respuesta a las vacunas. Por otra parte, no se han definido los correlatos de protección de muchas vacunas, lo que complica aún más la posibilidad de predecir la respuesta y la seguridad vacunales en este grupo tan heterogéneo. En este capítulo analizaremos esos problemas y ofreceremos posibles soluciones.

El espectro de inmunodepresión que abordaremos en este capítulo comprende los estados de alteración inmunitaria debidos a las inmunodeficiencias primarias y secundarias, el VIH, las enfermedades inflamatorias crónicas tratadas con inmunodepresores, la asplenia funcional o anatómica, las neoplasias malignas, la quimioterapia y los trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) y de órganos sólidos (TOS). También revisaremos la vacunación durante la gestación, un estado de inmunodepresión relativa. En el [capítulo 3](#), «Consideraciones especiales sobre las vacunas en los ancianos», se han analizado los efectos que tienen el envejecimiento y la inmunosenescencia sobre la respuesta a las vacunas y algunas consideraciones especiales en relación con la vacunación de las personas mayores.

Principios generales

El uso de las vacunas en esta población de pacientes se basa en los siguientes principios generales: evaluación del tipo de vacuna, grado de inmunodepresión, enfermedades concomitantes, seguridad y momento de la vacunación. Es muy importante conocer bien las diferentes categorías de vacunas (de microorganismos vivos e inactivados, de toxoides, adyuvadas) para poder utilizarlas correctamente en este grupo de población. También hay que tener en cuenta el grado de inmunodepresión y las enfermedades concomitantes a la hora de usar las vacunas en esta población. Por último, hay que evaluar el momento óptimo de la vacunación para garantizar la seguridad (en el caso de las vacunas de microorganismos vivos) e incrementar las probabilidades de desarrollar una inmunidad protectora (capacidad inmunógena). Después de repasar esos principios generales, analizaremos detalladamente el uso de cada tipo de vacuna en esta población.

Vacunas de microorganismos vivos atenuados

Las vacunas se clasifican en dos categorías: de microorganismos inactivados y vivos atenuados. Las vacunas de microorganismos vivos atenuados se obtienen atenuando o «debilitando» virus o bacterias vivos para conseguir una cepa vacunal que conserve todavía una capacidad de replicación limitada y pueda inducir respuestas inmunitarias, pero que no causa la enfermedad. Sin embargo, se ha comprobado que las vacunas de microorganismos vivos atenuados pueden causar la enfermedad en pacientes muy inmunodeprimidos. En los diferentes apartados dedicados a cada una de las vacunas de microorganismos vivos abordaremos en profundidad todas estas posibilidades. En la [tabla 9-1](#) se enumeran las vacunas de microorganismos vivos atenuadas que se comercializan en EE. UU.¹ En los apartados dedicados a cada uno de los tipos de vacuna enumeraremos las vacunas de microorganismos vivos que se utilizan habitualmente en la población civil adulta. No se recomienda usar vacunas de microorganismos vivos en las personas muy inmunodeprimidas ([tabla 9-2](#))² ni durante la gestación, ya que podrían resultar perjudiciales. Generalmente, cuando una vacuna de microorganismos vivos atenuados causa la enfermedad, esta suele ser más leve que la que produciría el mismo microorganismo patógeno si no estuviera en su forma atenuada. Por lo general, en tales casos, se considera que la enfermedad o la infección causada por la cepa vacunal constituyen una reacción adversa o un efecto adverso grave, dependiendo de su gravedad.¹ Las vacunas de microorganismos vivos plantean problemas y barreras específicos para los pacientes muy inmunodeprimidos. Por ejemplo, hasta tiempos recientes, la única vacuna autorizada para prevenir el herpes zóster ha sido una vacuna con el virus de la varicela-zóster (VVZ) vivo atenuado. El desarrollo de una vacuna de virus no vivos recombinante adyuvada, recientemente autorizada por la Food and Drug Administration (FDA), ofrece una posible solución para muchas personas a las que anteriormente no se podía vacunar contra el herpes zóster.

Tabla 9-1

Vacunas de microorganismos vivos atenuados disponibles en EE. UU.

Vacuna	Nombre comercial	Abreviatura	Vía	Edades autorizadas
VACUNAS DE VIRUS VIVOS				
Adenovirus	Adenovirus de tipo 4 y de tipo 7		Oral	Solo para personal militar de 17-50 años
Herpes zóster (zona)	Zostavax	VHZ	s.c.	≥ 50 años
Gripe	FluMist	VGVA4	Intranasal	2-49 años; el ACIP no la recomienda actualmente
Sarampión, rubéola, parotiditis	M-M-R II	SRP	s.c.	Edad mínima = 12 meses
Sarampión, rubéola, parotiditis, varicela	ProQuad	SRPV	s.c.	1-12 años
Rotavirus	Rota Teq	RV5	Oral	Serie de tres dosis a lo largo de 8 meses
Rotavirus	Rotarix	RV1	Oral	Serie de dos dosis a lo largo de 8 meses
Varicela	Varivax	VAR	s.c.	Edad mínima = 12 meses
Viruela	ACAM2000		Percutánea	Todas las edades
Fiebre amarilla	YF-VAX	VFA	s.c.	Edad mínima = 9 meses
Fiebre amarilla	Stamaril		s.c.	Vacuna alternativa que está disponible en lugares autorizados durante la escasez de YF-Vax Edad mínima = 9 meses
Vacuna de virus vivos atenuados contra la gripe	FluMist FluMist Quadrivalent	VGVA	Intranasal	2-49 años Se recomendará durante la estación de gripe de 2018-2019
VACUNAS DE BACTERIAS VIVAS				
Cólera	Vaxchora		Oral	18-64 años
Fiebre tifoidea	Vivotif	Ty21a	Oral	Edad mínima = 6 años

ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices; s.c., subcutánea.

Tabla 9-2

Clasificación de la inmunodepresión

Inmunodepresión de grado bajo

Adultos infectados por el VIH con recuentos de linfocitos T CD4 de 200-499 células/mm³

Tratamiento con corticosteroides sistémicos, inferior al indicado para la inmunodepresión de grado alto (que consiste en prednisona oral, 20 mg/día durante ≥ 14 días o dosis equivalentes de otros corticosteroides sistémicos)

Metotrexato ≤ 0,4 mg/kg/semana, azatioprina ≤ 3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina ≤ 1,5 mg/kg/día

Inmunodepresión de grado alto

Infección por el VIH con un recuento de linfocitos T CD4 < 200

Tratamiento con prednisona oral 20 mg/día durante ≥ 14 días (o dosis equivalentes de otros corticoesteroides sistémicos)

Inmunomoduladores biológicos, como inhibidores del factor de necrosis tumoral α o rituximab

Quimioterapia oncológica

≤ 2 meses desde un trasplante de órgano sólido

Trastorno de inmunodeficiencia primaria combinado

Espectro de anfitriones inmunodeprimidos

El espectro de anfitriones inmunodeprimidos es muy complejo. A los efectos de este capítulo, simplificaremos este espectro y en algunos casos lo clasificaremos en «inmunodepresión de grado bajo» e «inmunodepresión de grado alto», del mismo modo que se describe en las Clinical Practice Guidelines for Vaccination of Immunocompromised Host de 2013 de la Infectious Disease Society of America (IDSA) (v. [tabla 9-2](#)).² La categoría de «inmunodepresión de grado alto» comprende las mismas condiciones que se enumeran en «Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States, 2017» del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dentro de la categoría de «inmunodepresión grave».³ La clasificación de la inmunodepresión en tres grados supone una simplificación excesiva, pero se requiere alguna base a la hora de tomar decisiones y administrar las vacunas. En esta clasificación no se incluyen muchos estados patológicos que pueden causar una inmunodepresión incluso sin tratamiento, como las neoplasias malignas hematológicas no tratadas.

Momento de la vacunación

Siempre es preferible que la vacunación se produzca antes de que comience la inmunodepresión, con el objeto de potenciar la respuesta a la vacuna y evitar problemas de seguridad de las vacunas de microorganismos vivos en caso de inmunodepresión. Si es posible, conviene administrar las vacunas de microorganismos inactivados ≥ 14 días antes de la inmunodepresión.³ En las directrices de la IDSA se recomienda administrar las vacunas de microorganismos vivos ≥ 4 semanas antes de iniciar la inmunodepresión. A la hora de elegir el momento de la vacunación hay que considerar diferentes aspectos, dependiendo de las enfermedades concomitantes subyacentes y de la duración prevista de la inmunodepresión. En el apartado siguiente abordaremos esos aspectos en cada tipo de enfermedad.

Trastornos y tratamientos inmunodepresores específicos

Infección por el VIH

El riesgo de infección y la gravedad de las enfermedades evitables con la vacunación son mayores en las personas con el VIH. Todas las personas con el VIH deben vacunarse contra la gripe cada año y contra el neumococo, el meningococo, el tétanos-difteria-tos ferina acelular (Tdpa) y la hepatitis B (HB), con independencia de otros factores específicos de riesgo ([tabla 9-3](#)).⁴ Las recomendaciones estadounidenses no incluyen la vacunación sistemática contra *Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib) de los adultos ni los adolescentes con una infección por el VIH.³ Se ha comprobado que las personas con el VIH están más expuestas a las enfermedades neumocócica y meningocócica invasoras. Por este motivo, la propia infección por el VIH constituye una indicación para que los adultos reciban la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13), reforzada posteriormente con la vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente (VNP23), la vacuna antimeningocócica conjugada cuadrivalente y la vacuna contra la HB. Se recomienda vacunar contra la HB a todas las personas con el VIH debido a que el modo de adquisición de la infección por el VIH es muy similar y a que los pacientes con una coinfección por el VIH/HB se exponen a una mayor morbilidad y mortalidad. Las personas con una infección por el VIH deben recibir otras vacunas si existen indicaciones específicas para ello o si el paciente carece de inmunidad (v. [tabla 9-3](#)). Se recomienda administrar la vacuna contra la hepatitis A a las personas con el VIH que presentan otros factores de riesgo, como las relaciones sexuales entre hombres, el viaje a países con hepatitis A endémica, las hepatopatías crónicas, la necesidad de concentrados de factores de coagulación y el uso de drogas inyectadas.

Tabla 9-3

Calendario de vacunación recomendado para los adultos infectados por el VIH, EE. UU., 2017

Vacuna	Indicaciones	Requisitos de CD4	Comentarios
Contra la gripe	Vacunación anual para todas las personas	Ninguno; vacunación en todas las estaciones de la gripe	Está contraindicada la vacunación nasal con virus vivos atenuados
Antineumocócica VNC13 y VNP23	Todas las personas	Ninguno; comenzar a vacunar al iniciar la asistencia	
Antimeningocócica MCV4	Todas las personas	Ninguno; comenzar a vacunar al iniciar la asistencia	Serie primaria de 2 dosis, intervalo de 2 meses, revacunación cada 5 años
Tdpa	Una dosis si no se ha vacunado nunca con Tdpa durante la adolescencia o la etapa adulta; en cada embarazo a las 27-36 semanas	Ninguno	Recuerdo con Td cada 10 años
Contra la hepatitis B	Todas las personas que no sean inmunes (sin anti-HBs, incluidas las que tienen anti-HBc aislados)	Ninguno	Para mejorar la seroprotección se puede usar un preparado de dosis de hemodiálisis y otras estrategias vacunales
Contra la hepatitis A	Si existen factores de riesgo de infección o hepatopatía (hepatopatía crónica, tratamiento con concentrados de factores de coagulación, hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, uso de drogas intravenosas y desplazamiento a países con hepatitis A endémica)		Serie de dos dosis de vacuna de un único antígeno o serie de tres dosis de vacuna combinada contra la hepatitis A/hepatitis B
VPH	Mismas pautas que para todos los adultos y adolescentes hasta los 26 años	Ninguno	Se puede administrar una serie de dos dosis si la

			serie comienza antes de los 14 años Se recomienda una serie de tres dosis en los que empiezan a vacunarse con ≥ 15 años
SRP	Los que no tienen indicios de inmunidad frente a SRP Inmunidad = nacidos antes de 1957, documentación de haber recibido SRP o confirmación de inmunidad o de haber pasado enfermedad en las pruebas analíticas	CD4 ≥ 200 células/ μ l	
Contra la varicela	Los que no tienen signos de inmunidad contra la varicela Inmunidad = registro de haber recibido dos dosis de VAR, nacidos en EE. UU. antes de 1980, diagnóstico de varicela o herpes zóster por un profesional médico o signo de inmunidad en las pruebas analíticas	CD4 ≥ 200 células/ μ l	
Contra el herpes zóster (virus vivos)	Recomendada para adultos inmunocompetentes ≥ 60 años; autorizada por la FDA para adultos ≥ 50 años	Contraindicada si CD4 < 200 células/ μ l	
Contra el herpes zóster (vacuna recombinante de subunidades)	Recomendada para adultos incompetentes ≥ 50 años		

Anti-HBc, anticuerpo contra el núcleo de hepatitis B; *anti-HBs*, título de anticuerpos frente a antígeno de la superficie de la hepatitis B; *FDA*, Food and Drug Administration; *MCV4*, vacuna antimeningocócica conjugada trivalente; *SRP*, vacuna contra sarampión, rubéola y parotiditis; *Td*, vacuna contra tétanos-difteria; *Tdpa*, vacuna contra tétanos-difteria-tos ferina acelular; *VNC13*, vacuna antineumocócica conjugada 13-valente; *VNP23*, vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente.

En general, las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas en los pacientes con un recuento de linfocitos CD4 < 200 células/ μ l. Los que tienen ≥ 200 linfocitos CD4/ μ l y no muestran indicios de inmunidad frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola o la varicela (v. [tabla 9-3](#)) deben recibir dos dosis de la vacuna contra el sarampión la rubéola y la parotiditis (SRP).² El ACIP no ha promulgado unas recomendaciones específicas sobre el uso de vacunas de microorganismos vivos contra el herpes zóster en los pacientes con una infección por el VIH. La vacuna de virus vivos contra el herpes zóster está contraindicada en las personas con un recuento de linfocitos CD4 $<$

200 células/ μ l; no obstante, el ACIP ha recomendado que es preferible usar la vacuna de subunidades de virus inactivados adyuvada contra el herpes zóster en todos los adultos inmunocompetentes ≥ 50 años.⁵ Se ha confirmado que esta vacuna es segura e inmunógena en las personas con el VIH, incluidas las que tienen un recuento de linfocitos CD4 < 200 células/ μ l.⁶

La capacidad inmunógena de las vacunas en los pacientes infectados por el VIH suele ser mayor en los que han alcanzado la supresión virológica con el tratamiento antirretrovírico antes del momento de vacunarse⁷⁻¹¹ y que tienen recuentos superiores de linfocitos T CD4.^{8,11-16} En estudios para evaluar los efectos de la supresión virológica del VIH y del número de linfocitos CD4, la supresión virológica fue mejor factor predictivo de la capacidad inmunógena de las vacunas que el número de linfocitos CD4 en el momento de la vacunación.^{7,8,10} Sin embargo, *Streptococcus pneumoniae* y el virus de la gripe conllevan un riesgo que no permite posponer la vacunación hasta haber conseguido la supresión vírica o la reconstitución inmunitaria.^{4,17} Se ha podido demostrar la eficacia de las vacunas contra la gripe a la hora de prevenir la infección gripal sintomática en las personas con el VIH.^{8,18} Se debe administrar la vacuna VNC13 al comenzar el tratamiento, en el momento de diagnosticar el VIH, con independencia del número de linfocitos CD4 o del estado de supresión virológica. La vacuna VNP23 puede posponerse hasta haber conseguido la supresión virológica o haberla conseguido y obtenido un recuento de CD4 > 200 células/ μ l. Es importante que los vacunadores comprendan que puede que algunas personas nunca alcancen un recuento de CD4 > 200 células/ μ l, y que esas personas seguirán necesitando la vacuna VNP23. Seguimos a la espera de datos sobre la eficacia de la estrategia de recuerdo con VNC13/VNP23 dentro de la prevención de la enfermedad neumocócica invasora en adultos con infección por el VIH.¹⁹ En los apartados dedicados a cada uno de los tipos de vacunas analizaremos algunas estrategias vacunales específicas, como la vacuna con dosis elevadas (para las vacunas contra la gripe y la HB), las vacunas adyuvadas y el momento de vacunación más adecuado para potenciar la capacidad inmunógena.

Trastornos reumáticos inflamatorios autoinmunitarios y tratamiento inmunodepresor

El riesgo y la gravedad de las infecciones son mayores entre los pacientes con una enfermedad reumática inflamatoria autoinmunitaria (ERIA), debido a sus trastornos subyacentes y sus posibles complicaciones, al uso de fármacos inmunodepresores e inmunomoduladores, y a la mayor frecuencia de hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas. Las infecciones gripales, neumocócicas, por herpes zóster y por el virus del papiloma humano (VPH) son más frecuentes en los pacientes con ERIA que en los que no sufren esos trastornos.²⁰⁻²⁴ En numerosos estudios se ha investigado y demostrado la seguridad de las vacunas de microorganismos inactivados en esta población

de pacientes.^{20,25-29}

Hay que evaluar el estado vacunal en el momento de diagnosticar una ERIA y en cada una de las consultas posteriores. Si es posible, hay que administrar las vacunas 2 semanas o más antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor. Si este ya ha comenzado, las vacunas deben administrarse en el momento de menor intensidad de tratamiento inmunodepresor y de actividad de la enfermedad. Las personas con ERIA deben recibir la vacuna VNC13, seguida de una dosis de VNP23 8 semanas después, como mínimo. Deben recibir otra dosis de recuerdo de VNP23 al cabo de 5 años si se hubieran vacunado antes de los 65 años, y habría que administrar la dosis siguiente al cabo de 5 años antes de cumplir los 65 años.³ La administración de otras vacunas dependerá de la edad y de las indicaciones específicas. Las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas en los pacientes que reciben inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) α o corticoesteroides en dosis ≥ 20 mg/día de prednisona o equivalente durante > 2 semanas.^{2,3,29} Todavía no se ha podido determinar bien el momento más seguro para administrar las vacunas de microorganismos vivos a esta población de pacientes. En general, los expertos recomiendan que los pacientes hayan permanecido sin ninguna inmunodepresión máxima durante al menos 4 semanas antes de administrarles una vacuna de microorganismos vivos.^{2,30} Algunos abogan por esperar el equivalente a cinco vidas medias tras la administración de los fármacos biológicos, y un mínimo de 6 meses tras el tratamiento con rituximab antes de administrar una vacuna de microorganismos vivos.³⁰ La IDSA recomienda esperar ≥ 4 semanas después de administrar una vacuna de microorganismos vivos antes de proceder a la inmunodepresión intensa. La European League Against Rheumatism recomienda esperar 2-4 semanas tras la administración de una vacuna de microorganismos vivos antes de iniciar la inmunodepresión intensa.²⁶

En el caso del herpes zóster, la vacuna de subunidades que contiene la glucoproteína E recombinante junto con una nueva vacuna recombinante adyuvada (AS01_B) contra el herpes zóster (RZV) ofrece una solución vacunal muy necesaria para estos pacientes. El ACIP recomienda preferentemente esta vacuna en los adultos sanos ≥ 50 años.⁵ Es necesario seguir evaluando la capacidad inmunógena y la efectividad de RZV en los pacientes con ERIA. Dado que se trata de una vacuna de subunidades que no contiene virus vivos, permite evitar los riesgos que conllevan las vacunas de virus vivos en esta población de pacientes. El ACIP recomienda el uso preferente de esta vacuna en todos los pacientes tratados con inmunodepresores en dosis reducidas, pero no ha promulgado todavía una recomendación definitiva en los pacientes tratados con dosis medias o elevadas de inmunodepresores.⁵

En esta población de pacientes, la capacidad inmunógena de las vacunas varía dependiendo del tipo de enfermedad, del tipo de tratamiento inmunodepresor y del tipo de vacuna. En numerosos estudios, los antirreumáticos modificadores de la enfermedad o los inhibidores del TNF- α

han mermado las respuestas inmunitarias humorales a la vacuna contra la gripe de virus inactivados (VGVI).^{27,31-34} No se ha podido demostrar que la monoterapia con inhibidores de TNF- α limite la eficacia de la vacunación antineumocócica.²⁰ Tampoco se ha demostrado que el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor para la interleucina 6, limite la respuesta inmunitaria humoral a la vacuna contra la gripe³⁵ o a la vacuna antineumocócica.³⁶ Por el contrario, se ha podido comprobar que el rituximab (un anticuerpo monoclonal quimérico contra la proteína CD20) merma considerablemente las respuestas inmunitarias humorales a la vacuna contra la gripe, especialmente durante las primeras 8 semanas tras su administración,³⁷⁻³⁹ así como las respuestas humorales a las vacunas antineumocócica conjugada⁴⁰ y de polisacáridos.⁴¹ Se ha observado igualmente que el abatacept (una proteína de fusión que bloquea selectivamente la interacción entre el CD28 y los receptores CD80/CD86 y, por consiguiente, inhibe la proliferación de los linfocitos T y la respuesta inmunitaria de los linfocitos B) reduce las respuestas humorales a la vacuna contra la gripe.⁴²

Neoplasias malignas y quimioterapia

Los pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas malignas, salvo los que están recibiendo quimioterapia intensiva (p. ej., tratamiento de inducción o consolidación para la leucemia aguda), o los que están recibiendo anticuerpos contra los linfocitos B, deben vacunarse todos los años contra la gripe.² Si es posible, hay que administrar una vacuna antineumocócica (ya sea conjugada o de polisacáridos) a los recién diagnosticados de una neoplasia maligna, tal como se explica en el apartado «Vacunas antineumocócicas». En algunos casos, como el de la leucemia aguda, puede que no convenga administrar ninguna vacuna en el momento del diagnóstico. En las Clinical Practice Guidelines for Vaccination of the Immunocompromised Host, de la IDSA, se indica que las vacunas de microorganismos inactivados que se administren durante la quimioterapia oncológica no cuenten como dosis válidas, a menos que se detecten indicios de seroprotección mediante pruebas analíticas. También se recomienda esperar hasta 3 meses después de haber completado la quimioterapia para administrar vacunas de microorganismos inactivados, con el objeto de aprovechar al máximo su capacidad inmunógena.² Las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas durante la quimioterapia y los 3 meses posteriores a su conclusión. Cuando se administran anticuerpos contra los linfocitos B, se recomienda esperar como mínimo 6 meses antes de administrar vacunas de microorganismos inactivados (debido a la menor probabilidad de inmunogenia) o vacunas de microorganismos vivos (por seguridad).² Las recomendaciones varían en el caso de los pacientes que han sufrido neoplasias malignas hematológicas y han recibido TCMH, en los que se recomienda dejar pasar más tiempo antes

de administrar las vacunas de microorganismos vivos. (V. a continuación.)

Receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas

La duración de la inmunodepresión de grado alto tras un TCMH depende del tipo de trasplante (autólogo o alogeno), de los regímenes mielorreductor acondicionador e inmunodepresor empleados, del origen y el grado de compatibilidad del trasplante, y de las posibles complicaciones tras el TCMH, como la enfermedad del injerto contra el anfitrión (EICA). La recuperación inmunitaria tras el trasplante comienza una vez que han prendido los neutrófilos. El prendimiento de los linfocitos varía dependiendo de los factores mencionados antes. En la mayoría de los pacientes, tras el TCMH se pierde la inmunidad antigénica específica previa al trasplante, y el dogma general sostiene que tras un TCMH se debe considerar a los pacientes como si «nunca se hubieran vacunado», con independencia del estado inmunitario del donante o el receptor antes del TCMH.² Las prácticas vacunales en los receptores de TCMH han variado considerablemente a lo largo de los años. Merced a una iniciativa de colaboración entre las sociedades de trasplantes hematológicos y de médula ósea estadounidense, canadiense y europea, junto con la IDSA y los CDC, en 2009 se publicaron unas directrices para prevenir las complicaciones infecciosas tras los TCMH.⁴³ Anteriormente se aconsejaba esperar hasta 12 meses después del trasplante para iniciar la vacunación. Sin embargo, se comprobó que, por lo general, los pacientes pueden desarrollar respuestas protectoras frente a determinadas vacunas antes de que haya transcurrido 1 año desde el TCMH. En las directrices de 2009 y las nuevas directrices de la IDSA para la vacunación de anfitriones inmunodeprimidos se recomienda iniciar la vacunación en momentos variables tras el TCMH (tabla 9-4). Parece que, en términos generales, las vacunas conjugadas son las más inmunógenas, y que esto es también cierto en esta población de pacientes. En estudios de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VNC7) se han podido observar respuestas humorales similares al administrar la vacuna 3 o 9 meses después del TCMH.⁴⁴

Tabla 9-4

Vacunas recomendadas para los adultos receptores de TCMH

	Momento más temprano de inicio tras el TCMH	Dosis	Comentarios
VACUNAS DE MICROORGANISMOS INACTIVADOS			
Contra la gripe	4-6 meses	1 dosis anual	En caso de brote de gripe puede comenzar hasta 3 meses después del TCMH
VNC13	3 meses	3 dosis	
VNP23	12 meses	1 dosis	Si el paciente tiene EICA, se puede administrar una cuarta dosis de VNC13 en lugar de VNP23
MCV4	6 meses	2 dosis	
Hib	6 meses	2 dosis	
DTPa, Tdpa, Td	6 meses	3 dosis	En el texto se describen distintas estrategias con DTPa y combinaciones Tdpa/Td
VPI	6 meses	3 dosis	
VPH	6 meses	2 dosis (basado en las directrices actualizadas de vacunación contra el VPH)	Solo para personas de 11-26 años
Hepatitis B	6 meses	3 dosis	Se puede considerar la posibilidad de administrar dosis superiores de vacuna (dosis de hemodiálisis); compruebe los anti-HBs 1 mes después de la vacunación
VACUNAS DE MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS: NO DEBEN ADMINISTRARSE A PACIENTES CON EICA ACTIVA O INMUNODEPRESIÓN EN CURSO			
SRP	24 meses	2 dosis	Debe posponerse hasta 8-11 meses después de la última administración de IGIV
Contra la varicela	24 meses	2 dosis	Debe posponerse hasta 8-11 meses después de la última administración de IGIV
Contra el herpes zóster (virus vivos)	No se recomienda		

DTPa, vacuna contra difteria (dosis completa), tétanos y tos ferina acelular; *EICA*, enfermedad del injerto contra el anfitrión; *Hib*, vacuna contra *Haemophilus influenzae*; *IGIV*, inmunoglobulinas intravenosas; *MCV4*, vacuna antimeningocócica conjugada cuadrivalente (A, C, W e Y); *SRP*, vacuna contra sarampión, rubéola y parotiditis; *TCMH*, trasplante de células madre hematopoyéticas; *Td*, vacuna contra tétanos y difteria (dosis reducida); *Tdpa*, vacuna contra tétanos, difteria (dosis reducida) y tos ferina acelular; *VNC13*, vacuna antineumocócica conjugada 13-valente; *VNP23*, vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente; *VPH*, vacuna contra el virus del papiloma humano; *VPI*, vacuna contra la poliomielitis de virus inactivados.

Sin embargo, no deben administrarse vacunas de microorganismos vivos (SRP, vacuna contra la varicela) hasta ≥ 24 meses después del TCMH, y únicamente si no se observa EICA y el paciente no está muy inmunodeprimido (v. [tabla 9-4](#)). En general, no se recomienda utilizar la vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (esta vacuna contiene una dosis de virus vivos 14 veces mayor que la de la vacuna contra la varicela). Ahora,

las prácticas de vacunación contra el herpes zóster en esta población de pacientes han cambiado debido a que la FDA ha autorizado la nueva vacuna de subunidades de virus inactivados contra el virus del herpes zóster. Se ha estudiado esta vacuna y confirmado su seguridad y capacidad inmunógena en los receptores de TCMH autógena.⁴⁵

Apenas se han investigado los recuerdos vacunales posteriores en esta población de pacientes. Las recomendaciones en relación con las vacunas de recuerdo se basan en las recomendaciones generales que se aplican en los adultos sanos (vacuna antitetánica) y otros pacientes inmunodeprimidos (vacunas antineumocócica y antimeningocócica). Para los pacientes inmunodeprimidos de menos de 65 años, el ACIP recomienda una sola revacunación con VNP23 $\geq$ 5 años después de la primera dosis. Algunos organismos de salud pública europeos recomiendan repetir la vacunación con VNP23 cada 5 años. El ACIP recomienda administrar cada 5 años una dosis de recuerdo de la vacuna antimeningocócica conjugada que contenga los serotipos A, C, Y y W (vacuna antimeningocócica conjugada cuadrivalente [MCV4]). Estos pacientes tienen que volver a vacunarse contra el tétanos cada 10 años.

Receptores de trasplantes de órganos sólidos

Antes del trasplante

Los posibles candidatos a un TOS deben vacunarse lo antes posible durante su disfunción orgánica terminal, de conformidad con las directrices del ACIP basadas en las indicaciones específicas para su trastorno.^{2,3,46} La evaluación previa al trasplante es un buen momento para comprobar el estado de inmunización e iniciar las vacunaciones. Los candidatos a un TOS tienen más probabilidades de desarrollar inmunidad vacunal antes del trasplante que después de él.^{46,47} Actualmente se recomienda administrar dosis estándar inyectables de vacuna contra la gripe de virus inactivados, de VNC13/VNP23, de Tdpa, y de las vacunas contra la hepatitis A, la HB y el VPH a todos los candidatos a TOS que no hayan sido vacunados previamente, carezcan de indicios serológicos de inmunidad (para las hepatitis A y B) y tengan la edad adecuada (para el VPH).⁴⁶ Tras la vacunación contra la HB hay que comprobar cada 1-2 meses los títulos posteriores a la vacunación de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs). Si no se detectan títulos protectores de anti-HBs, hay que administrar una segunda serie de tres dosis. Los pacientes con una nefropatía terminal deben recibir la dosis de hemodiálisis de vacuna contra la HB. También deben administrarse vacunas contra el VPH a los pacientes de ambos sexos y de la edad apropiada.³

En general, las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas tras un trasplante si el paciente está recibiendo inmunodepresores de mantenimiento. La American Society of Transplantation (AST) recomienda

medir los títulos de anticuerpos contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela antes del trasplante, e inmunizar al candidato con la vacuna SRP y la vacuna contra la varicela si son negativos algunos de los títulos de anticuerpos respectivos.⁴⁶ Hay que administrar una serie de dos dosis de estas dos vacunas, con un intervalo de 4 semanas entre ellas. Solo deben administrarse las vacunas SRP y contra la varicela si se prevé que se va a disponer de un período de 4 semanas entre la vacunación y el momento previsto para el trasplante. La aparición de la nueva vacuna recombinante de subunidades contra el herpes zóster va a modificar los protocolos de vacunación preventiva contra el herpes zóster en esta población.

Después del trasplante

Las vacunas suelen evitarse durante los primeros 2 meses posteriores al trasplante, ya que ese es un período de inmunodepresión más intensa que puede condicionar la respuesta a ellas. Los receptores de TOS deben vacunarse todos los años contra la gripe estacional. Actualmente, la IDSA y la AST recomiendan administrar dosis estándar de vacuna contra la gripe a los receptores de TOS, comenzando como mínimo 2-3 meses después del trasplante, con la posibilidad de hacerlo 1 mes después del trasplante en caso de un brote.^{2,46} En estos momentos no existe ninguna recomendación para que los receptores de TOS reciban vacunas contra la gripe adyuvadas ni en dosis elevadas o dosis de recuerdo (aunque cualquiera de esas opciones es válida para los mayores de 65 años). Hay que seguir investigando para intentar obtener estrategias basadas en otras vacunas contra la gripe para incrementar la capacidad inmunógena y la efectividad vacunales. En un estudio piloto se pudo comprobar la seguridad y una mayor respuesta humoral frente a la vacuna contra la gripe después de administrar la vacuna contra la gripe adyuvada con MF59 a pacientes que habían recibido un trasplante renal.⁴⁸ En un estudio controlado aleatorizado (ECA) de pacientes pediátricos receptores de TOS se detectaron unas tasas de seroconversión significativamente mayores con H3N2, pero una seroprotección nula en los niños vacunados con dosis elevadas de la vacuna contra la gripe trivalente (VGT) en comparación con la dosis estándar de la vacuna trivalente.⁴⁹ En un estudio en fase 3 para evaluar la eficacia y la seguridad de una sola dosis de VGT estacional en comparación con dos dosis de vacuna para prevenir la gripe en receptores de TOS se comprobó que la administración de una dosis de recuerdo 5 semanas después de la vacunación inicial inducía respuestas humorales más intensas; en el grupo de la dosis de recuerdo se detectaron mayores tasas de seroconversión frente a las tres cepas de gripe vacunal que en el grupo de una dosis única.⁵⁰ La AST sostiene que si un paciente se vacuna muy pronto tras un trasplante, hay que considerar la posibilidad de revacunarlo 3-6 meses después del trasplante si todavía se encuentra dentro del período gripal estacional.⁴⁶ Desde el punto de vista de la seguridad, es bastante tranquilizador comprobar que en estudios de gran envergadura no

se haya podido demostrar que las vacunas contra la gripe favorezcan el rechazo de los aloinjertos.⁵¹⁻⁵⁵

Se recomienda empezar a administrar otras vacunas de microorganismos inactivados (contra las hepatitis A y B, contra el VPH si así lo indica la edad del paciente, VNC13, VNP23, Tdpa) 2-6 meses después del trasplante si el receptor no hubiera completado la serie antes del trasplante o si persiste la seronegatividad a pesar de la vacunación previa. Si se administra después del trasplante, la dosis de hemodiálisis de vacuna contra la HB puede potenciar la respuesta vacunal comparada con la dosis estándar. No obstante, hay que seguir investigando y confirmar que la mayor dosis de antígeno se traduce en realidad en mayores tasas de seroprotección. Otra vacuna que es necesario seguir investigando en los receptores de TOS es Heplisav-B, una vacuna adyuvada contra la HB recientemente autorizada por la FDA. El adyuvante de Heplisav-B es un oligonucleótido de citosina fosfoguanina sintético (CpG 1018). Las otras vacunas contra la HB autorizadas por la FDA (Engerix-B, Recombivax HB y Twinrix) utilizan hidróxido de aluminio como adyuvante. En estudios clínicos realizados en adultos sanos⁵⁶⁻⁵⁸ y adultos con diabetes,⁵⁸ se ha comprobado que dos dosis de Heplisav-B son más inmunógenas que tres dosis de Engerix-B.

Gestación

Los cambios inmunitarios y fisiológicos que se producen durante la gestación pueden incrementar la sensibilidad de una mujer a las infecciones, y especialmente en el caso de la infección gripal. Si es posible, las mujeres deberían estar totalmente vacunadas antes del embarazo, y se debería comprobar su estado de vacunación durante las consultas prenatales. Al valorar si una mujer debe vacunarse durante la gestación, hay que determinar si los efectos beneficiosos de la vacunación en la madre y el feto compensan sus posibles riesgos. Las vacunas de microorganismos inactivados resultan seguras en las mujeres gestantes.⁵⁹ La gripe puede causar una morbilidad importante en la madre y el feto; debido a ello, se recomienda administrar VGVI a las mujeres durante la gestación. En un estudio se ha podido observar una asociación entre la VGVI y el aborto espontáneo en un análisis *post hoc*.⁶⁰ Sin embargo, el diseño de este estudio presentaba numerosos puntos débiles, y en otros estudios correctamente diseñados no se ha podido confirmar esta asociación.⁶¹⁻⁶³

Se ha utilizado la administración de Tdpa durante el tercer trimestre como parte de una estrategia «de protección» para inducir la transferencia de anticuerpos maternos al feto y proteger al niño hasta que pueda recibir la vacuna contra la tos ferina a los 2 meses.⁶⁴ Dado que la inmunidad contra la tos ferina decrece con relativa rapidez, la vacuna Tdpa debe administrarse en todos los embarazos.³ Las vacunas de microorganismos vivos pueden suponer un riesgo para el feto en desarrollo y no se recomienda usarlas durante la gestación. En general, parece que la respuesta vacunal de las

mujeres durante la gestación es similar a la observada en las mujeres no gestantes.⁶⁵

Esplenectomía y asplenia funcional

Las personas con asplenia funcional o anatómica están especialmente expuestas a las infecciones por bacterias encapsuladas que pueden evitarse también con la vacunación: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e Hib.⁶⁶ Si se ha previsto practicar una esplenectomía, hay que vacunar al paciente > 2 semanas antes de la intervención. Generalmente, cuando esto no es posible, se recomienda vacunarle como mínimo 2 semanas después de la cirugía. Si existe la duda de que un paciente pueda no acudir más adelante para vacunarse, parece razonable iniciar la serie de vacunación una vez que el paciente se ha estabilizado tras la intervención. En la [tabla 9-5](#) se enumeran las vacunas recomendadas. Conviene señalar que estas recomendaciones incluyen las vacunas contra el meningococo B.⁶⁷

Tabla 9-5

Vacunas recomendadas para los adultos con asplenia funcional o anatómica

Vacuna	Serie primaria de vacunación	Repetición de la vacunación
Antineumocócica	Sin vacuna antineumocócica previa: VNC13 × 1 dosis, seguida de VNP23 × 1 dosis ≥ 8 semanas después Administración previa de VNP23: VNC13 × 1 dosis ≥ 1 año después de la última dosis de VNP23 Administración previa de VNC13: VNP23 × 1 dosis ≥ 8 semanas después de la última dosis de VNC13	• VNP23 × 1 dosis 5 años después de la última dosis de VNP23 • Repetición de 1 dosis final de VNP23 después de los 65 años (siempre que hayan pasado como mínimo 5 años desde la última dosis de VNP23)
MCV4	2 dosis con un intervalo de 8 semanas	Repetición de MCV4 cada 5 años
Contra el meningococo B	2 dosis de MenB-4C con un intervalo de 4 semanas o 3 dosis de MenB-FHbp a 0, 2 y 6 meses	No se recomienda en estos momentos
Contra <i>Haemophilus influenzae</i> de tipo B	1 dosis en las personas que no han sido vacunadas previamente	No

MCV4, vacuna antimeningocócica conjugada cuádrivalente (A, C, W e Y); *MenB-4C*, Bexsero; *MenB-FHbp*, Trumenba; VNC13, vacuna antineumocócica conjugada 13-valente; VNP23, vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente.

Inmunodeficiencias primarias

Durante la infancia se diagnostican muchas inmunodeficiencias primarias, que no revisaremos aquí. Hay que considerar que los pacientes con inmunodeficiencias combinadas (de linfocitos B y T) o inmunodeficiencias de

linfocitos T (con un recuento de linfocitos T CD3 < 500 células/mm³, síndrome de Wiskott-Aldrich o enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X y trastornos familiares que predisponen a la linfohistiocitosis hemofagocítica) tienen una inmunodepresión de grado alto (v. [tabla 9-2](#)) y no deben recibir vacunas de microorganismos vivos. Se les pueden administrar vacunas de microorganismos inactivados como parte de la valoración inicial de la inmunodeficiencia, antes de iniciar el tratamiento con inmunoglobulinas.²

Los adultos ≥ 19 años con deficiencias primarias del complemento deben recibir las mismas vacunas contra microorganismos encapsulados que hemos indicado previamente en los pacientes con esplenectomía. También deben estar al día con otras vacunas sistemáticas recomendadas, dependiendo de sus otras indicaciones médicas. Los pacientes con deficiencias de los fagocitos deben recibir todas las vacunas de microorganismos inactivados del calendario del ACIP de los CDC. Los pacientes con una enfermedad granulomatosa crónica pueden recibir vacunas de virus vivos. Los pacientes con una deficiencia de la adhesión linfocítica, defectos de la liberación de gránulos citotóxicos, otros defectos indefinidos de los fagocitos o defectos de la inmunidad innata no deben recibir vacunas de virus vivos.² Normalmente no se administran vacunas de microorganismos inactivados, salvo la vacuna contra la gripe, a las personas con deficiencias humorales graves que están recibiendo inmunoglobulinas. Estos pacientes no deben recibir vacunas de microorganismos vivos.²

Vacunas para contactos familiares de personas inmunodeprimidas y personal sanitario que trabaja con personas inmunodeprimidas

El personal sanitario, los familiares y los contactos cercanos de las personas inmunodeprimidas deben estar totalmente vacunados. Las personas que cuidan a pacientes inmunodeprimidos deben servir de «prueba doble» que garantice que los contactos cercanos de sus pacientes inmunodeprimidos están totalmente vacunados. Es muy importante vacunarse contra la gripe todos los años. Antiguamente, cuando se ofrecía una vacuna contra la gripe de virus vivos atenuados (VGVA) en EE. UU., se recomendaba que los profesionales médicos y los contactos cercanos de los pacientes muy inmunodeprimidos recibieran la vacuna VGVI y no VGVA, si era posible. Esto se debía a que con la vacuna VGVA se había observado que el virus podía seguir propagándose hasta 11 días después de administrar esta vacuna, aunque no se ha podido confirmar la transmisión y la posterior enfermedad.⁶⁸⁻⁷¹ La VGVA no se ofrece actualmente en EE. UU. debido a su menor efectividad vacunal; sin embargo, en algunos programas de vacunación se sigue utilizando como parte de sus programas de vacunación contra la gripe, y el ACIP ha votado por recomendarla para la estación de gripe de 2018-2019.⁷² Si se ha administrado la VGVA a un contacto cercano de un paciente en los 2 meses posteriores a un TCMH o una persona con EICA crónica o inmunodeficiencia combinada grave, hay que evitar el contacto entre la persona vacunada y la persona inmunodeprimida durante los 7 días posteriores a la vacunación.² No se ha comprobado que otras vacunas de microorganismos vivos administradas a los contactos cercanos de las personas inmunodeprimidas supongan un mayor riesgo para estas últimas (v. [tabla 9-1](#)), con la excepción de la vacuna antivariólica (que por lo general solo se administra a miembros escogidos del ejército) y la vacuna oral contra la poliomielitis (que ya no se comercializa en EE. UU.).^{2,46} Con la excepción de estas dos vacunas, todas las demás vacunas de microorganismos vivos pueden administrarse al personal sanitario y a los contactos próximos de las personas inmunodeprimidas. En caso de administrar la vacuna contra los retrovirus a un lactante, conviene que las personas con inmunodepresión grave no manipulen los pañales del lactante durante las 4 semanas posteriores a la vacunación.² Se ha comprobado que los niños pueden diseminar el virus hasta durante 28 semanas tras la vacunación contra el rotavirus.⁷³ También conviene vacunar totalmente a los animales de compañía. No existe ningún riesgo de transmisión de la infección a través de animales de compañía que hayan recibido vacunas de microorganismos

vivos.⁴⁶

Vacunas de microorganismos inactivados

Vacunas contra la gripe

En EE. UU. y algunos otros países se recomienda la vacunación anual con VGVI de todos los adultos, independientemente de la posible inmunodepresión. La gripe causa una morbilidad y mortalidad importantes entre las personas inmunodeprimidas. Por ejemplo, en un estudio multicéntrico se ha observado una mortalidad como consecuencia de la gripe del 30% al cabo de 60 días en los receptores de TCMH.⁷⁴ Se han propuesto numerosas iniciativas para intentar solucionar el problema de la eficacia y la efectividad subóptimas de la vacuna contra la gripe en los adultos inmunodeprimidos, como las vacunas con mayor dosis de antígeno (dosis elevadas), las vacunas adyuvadas, la administración intradérmica y la administración de dosis de recuerdo durante la estación gripal. Aquí solo describiremos brevemente las estrategias para potenciar la eficacia de la vacuna contra la gripe en los adultos mayores, ya que este mismo tema se aborda más detalladamente en los [capítulos 3](#), «Consideraciones especiales sobre las vacunas en los ancianos», y 6, «Vacunas contra la gripe: ¿son eficaces o no?».

El ACIP no recomendó utilizar la vacuna VGVA para prevenir la gripe durante las estaciones de gripe de 2016-2017 y 2017-2018,^{75,76} debido a que algunos estudios demostraban una menor eficacia vacunal contra los virus de la gripe A(H1N1)pdm09 durante las estaciones de gripe de 2013-2014 y 2016-2017 en EE. UU. Durante la estación de gripe 2017-2018 se han utilizado VGVI, tanto en forma de VGT (dos cepas de virus de la gripe A y una del virus de la gripe B) como de vacuna contra la gripe cuadrivalente (VGC; dos cepas de virus de la gripe A y dos del virus de la gripe B) en EE. UU. Las vacunas trivalente y cuadrivalente se comercializan en la dosis estándar (15 µg de cada aglutinina por cada dosis de 0,5 ml) y en la dosis elevada (60 µg de cada antígeno de hemaglutinina por cada dosis de 0,5 ml). La vacuna cuadrivalente se comercializa solo en forma de dosis estándar. También existen preparados trivalentes y cuadrivalentes de vacunas contra la gripe recombinantes (VGR), producidas con una técnica de cultivo celular sin huevo, con 45 µg de cada antígeno de hemaglutinina por cada dosis de 0,5 mm. Por último, existe una vacuna VGT adyuvada con MF59, autorizada por la FDA para adultos ≥ 65 años.⁷⁵

El ACIP ha recomendado que los adultos ≥ 65 años reciban cualquier VGVI o VGR en dosis estándar/elevada, trivalente/cuadrivalente o adyuvada/no adyuvada, sin especificar ninguna preferencia por un determinado preparado vacunal.⁷⁵ En algunos estudios se ha comprobado que las personas mayores demuestran una respuesta humoral a las dosis estándar de vacunas contra la gripe menor que la observada en adultos más jóvenes.^{77,78} Los estudios sobre la capacidad inmunógena de la vacuna contra la gripe no se correlacionan

necesariamente con su eficacia (de qué forma protege una vacuna de la enfermedad en las condiciones de un estudio controlado) o con su efectividad (de qué forma protege una vacuna de la enfermedad en condiciones de observación). Generalmente, unos títulos $\geq 1:40$ en una prueba de inhibición de la hemaglutinación (IH) se asocian a una protección clínica del 50% frente a la infección. Sin embargo, esta asociación se estableció en los adultos jóvenes sanos,⁷⁹ y no disponemos de datos sobre esta correlación con la protección en los adultos mayores o en las personas inmunodeprimidas. En estudios en adultos mayores se ha podido observar una eficacia vacunal variable con la VGVI en dosis estándar, dependiendo del tipo y la concordancia de la cepa. En un metaanálisis de datos de pacientes individuales correspondientes a 5.210 participantes se obtuvo una efectividad vacunal ajustada en función de la concordancia de la cepa vacunal (definida como una reducción relativa del riesgo de gripe confirmada en el laboratorio en pacientes vacunados en comparación con pacientes no vacunados) entre adultos mayores que vivían en comunidad durante las estaciones de gripe epidémica del 44% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 22-63) y una efectividad vacunal ajustada en función de la discrepancia de la cepa vacunal del 20% (IC del 95%, 3-33).⁸⁰ Esta revisión sistemática confirmó que la vacuna contra la gripe estacional no resultaba eficaz durante las estaciones de gripe no epidémica en los adultos mayores que vivían en la comunidad.⁸⁰ Son pocos los estudios en los que se ha evaluado la eficacia o la efectividad de la VGT en los grupos inmunodeprimidos.⁸¹ En algunos estudios se ha podido demostrar que la VGT reduce las infecciones gripales sintomáticas en las personas con VIH,^{8,18} en los receptores de TOS^{51,82,83} y en los receptores de TCMH.⁸⁴ En la mayoría de los estudios realizados en poblaciones adultas inmunodeprimidas únicamente se ha evaluado la capacidad inmunógena de las vacunas contra la gripe.^{81,85,86} Debido a ello, nuestros conocimientos sobre la eficacia subóptima de la vacuna contra la gripe en muchas de estas poblaciones heterogéneas de pacientes inmunodeprimidos son poco claros, lo que significa que hay que seguir investigando.

Vacuna contra la gripe de virus inactivados en dosis altas

Se ha propuesto utilizar la vacuna contra la gripe en dosis altas como posible solución a su efectividad subóptima en las personas mayores y en otras poblaciones adultas inmunodeprimidas. Estudios sobre la capacidad inmunógena de la VGT en dosis altas en adultos mayores han demostrado que esta opción inducía mayores títulos de IH contra los virus de la gripe A que la misma vacuna en dosis estándar.^{87,88} En un ECA en el que se comparó la eficacia de la VGT en dosis altas y en dosis estándar en 31.989 personas ≥ 65 años durante las estaciones de gripe de 2011-2012 y 2012-2013, la VGT en dosis altas no mostró una mayor eficacia vacunal.⁸⁹ En este estudio se obtuvo

un 24,2% más (IC del 95%, 9,7-36,5) de eficacia vacunal relativa con la VGT en dosis altas que con la misma vacuna en dosis estándar a la hora de prevenir la gripe (confirmada mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa [RT-PCR]) causada por cualquiera de los tipos/subtipos víricos gripales con enfermedad seudogripal (ESG) definido mediante protocolo.⁸⁹

Hay muy pocos estudios en los que se haya evaluado la capacidad inmunógena de la VGT en dosis altas en los adultos inmunodeprimidos, y ninguno en el que se haya evaluado su eficacia en cualquiera de estas poblaciones. En un ECA se comparó la capacidad inmunógena de la VGT en dosis altas y en dosis estándar en 195 adultos con el VIH (el 10% de los cuales tenían un recuento de CD4 < 200 células/ μ l). En el grupo de dosis altas se observaron mayores tasas de seroprotección frente a la gripe A (H1N1) (96 frente a 87%; $P = 0,029$) y la gripe B (91 frente a 80%; $P = 0,03$).⁹⁰ En otro ECA en el que se compararon dosis estándar y dosis altas de VGT en pacientes adultos con TCMH (tiempo medio después del trasplante, 8 meses) se comprobó que el grupo que recibió la vacuna en dosis altas presentaba una media geométrica de los títulos (MGT) posvacunales superior frente a una cepa gripal (H3N2) y un porcentaje mayor de tasas de seroprotección (81 frente a 36%; $P = 0,004$). No se observaron diferencias significativas en términos de seroprotección ni seroconversión respecto a las cepas de gripe A/H1N1 o gripe B.⁹¹ En un estudio de pacientes oncológicos adultos de 18-64 años, distribuidos al azar para recibir dosis altas o dosis estándar de VGT, los MGT de IH fueron superiores con la vacuna en dosis altas respecto a las cepas de gripe A/H3N2 y B, y las tasas de seroconversión fueron mayores con la vacuna en dosis altas respecto a las tres cepas.⁹² Se necesitan estudios de más envergadura para evaluar la eficacia y la efectividad de las vacunas contra la gripe en dosis altas en muchos grupos inmunodeprimidos (VIH, TCMH, TOS, ERIA) para poder saber si esta estrategia vacunal podría ser una solución para diferentes grupos de esta población tan heterogénea de adultos inmunodeprimidos.

Vacuna contra la gripe de virus inactivados adyuvada

Se han combinado las vacunas contra la gripe con dos adyuvantes oleoacuosos (AS03 y MF59) para reforzar su capacidad inmunógena. La FDA ha autorizado el uso de la vacuna contra la gripe adyuvada con MF59 en personas ≥ 65 años. En Europa y otras regiones del mundo se han utilizado mucho vacunas contra la gripe adyuvadas con AS03, especialmente combinadas con vacunas H1N1. En estudios en los que se ha comparado la capacidad inmunógena de VGT adyuvada con MF59 y de VGT en dosis estándar, la vacuna VGC adyuvada demostró no ser inferior frente a los tres virus vacunales en términos de tasas de seroconversión y MGT en los adultos

≥ 65 años.⁹³ En un estudio se evaluó la capacidad inmunógena de una vacuna H1N1 adyuvada con MF59 en personas con el VIH, pero no se utilizó un grupo de comparación que recibiera vacuna no adyuvada en la dosis estándar.⁹⁴ En otros estudios se ha evaluado una vacuna H1N1 adyuvada con AS03 en receptores de TCMH⁹⁵ y en personas con ERIA.⁹⁶ En ninguno de esos estudios se comparó la vacuna adyuvada con una vacuna no adyuvada. No se han llevado a cabo estudios para valorar la eficacia o la efectividad de las vacunas adyuvadas a la hora de prevenir la infección gripal en adultos inmunodeprimidos. Es necesario seguir investigando para poder confirmar si las vacunas contra la gripe adyuvadas constituyen una opción para prevenir la gripe en las personas inmunodeprimidas.

Vacuna intradérmica

Se ha propuesto administrar las vacunas por vía intradérmica como posible solución para mejorar su capacidad inmunógena. La administración intradérmica favorece la presentación antigénica por las células dendríticas en la piel, lo que podría facilitar el proceso de presentación de antígenos. En los adultos sanos, el uso de la vía intradérmica ha permitido emplear dosis de antígenos vacunales inferiores a las usadas en vacunas intramusculares, con una capacidad inmunógena similar.⁹⁷ En un metaanálisis de ECA en los que se había comparado la capacidad inmunógena y la seguridad de las vacunas contra la gripe intradérmicas e intramusculares en los pacientes inmunodeprimidos (receptores de TOS, personas con cáncer y VIH, pacientes tratados con inhibidores de TNF- α y pacientes con TCMH) se comprobó que las vacunas intradérmicas resultaban más seguras y mostraban una capacidad inmunógena similar a las vacunas intramusculares, habiéndose utilizado menores dosis de antígeno en las vacunas intradérmicas.⁹⁸ Sin embargo, una solución para prevenir la gripe en los pacientes inmunodeprimidos no solo se limitaría a igualar la capacidad inmunógena de las vacunas contra la gripe intramusculares, sino que también incrementaría dicha capacidad. En un ECA realizado entre receptores de trasplantes pulmonares se compararon las capacidades inmunógenas conseguidas en receptores de TOS que habían recibido dosis estándar de VGT intramuscular con las obtenidas en los que recibieron dosis altas de VGT intradérmica. En ese estudio no se evidenció una mayor capacidad inmunógena de la vacuna intradérmica.⁹⁹ De acuerdo con los datos de capacidad inmunógena de este estudio, es poco probable que la vacunación intradérmica contra la gripe sea la solución para prevenir la gripe con una vacuna en los receptores TOS, aunque parece ser una alternativa segura y aceptable a la vacuna intramuscular. Una solución para prevenir la gripe en adultos inmunodeprimidos incrementaría también la eficacia y la efectividad de la vacuna contra la gripe, algo que todavía no se ha estudiado en relación con las vacunas contra la gripe intradérmicas en muchos subgrupos de esta población tan diversa. Actualmente existe una vacuna VGC autorizada por la

FDA (Fluzone Intradermal Quadrivalent) y que el ACIP ha incluido como posible vacuna contra la gripe para la estación de gripe de 2017-2018.⁷⁵ El ACIP no ha recomendado de manera preferente una vacuna contra la gripe mejor que otra en las personas en las que está autorizado el uso de la vacuna contra la gripe. La vacuna Fluzone Intradermal Quadrivalent se recomienda para adultos de 18-64 años.⁷⁵

Vacunas contra la gripe recombinantes

En EE. UU. existen dos VGR autorizadas por la FDA e indicadas para los adultos ≥ 18 años: Flublock (VGR3) y Flublock Quadrivalent (VGR4). Estas vacunas no se fabrican en huevos y están libres de huevo. A diferencia de las otras vacunas contra la gripe que hemos mencionado, estas vacunas contienen solo antígenos contra la hemaglutinina (no antígenos contra la hemaglutinina y la neuraminidasa). Durante la estación de gripe de 2014-2015 se llevó a cabo un ECA en el que participaron > 9.000 adultos ≥ 50 años para comparar la eficacia relativa de Flublock Quadrivalent (45 μg de cada antígeno antihemaglutinina por cepa) y de SD QUIV VGVI (15 μg de cada antígeno antihemaglutinina por cepa) frente a la ESG, definida mediante protocolo y confirmada con la RT-PCT. Se procedió a potenciar este estudio para demostrar la no inferioridad de la eficacia vacunal relativa de VGR4. Basándose en criterios especificados para el análisis de no inferioridad primaria, se comprobó que VGR4 no era inferior a VGC.¹⁰⁰ Los autores publicaron un análisis de superioridad exploratoria de VGR sobre VGC. Observaron que, en la población modificada por protocolo, la probabilidad de ESG era un 30% menor con VGR4 que con VGC (cociente de riesgo 0,69; IC del 95%, 0,53-0,9; $P = 0,006$).¹⁰¹ No se han realizado ECA para comparar la VGT o la VGC en dosis altas con Flublock VGT o VGC. Se necesitan más estudios sobre el uso de Flublock VGT o VGC en los adultos mayores y en otras poblaciones inmunodeprimidas.

Dosis de recuerdo

Se ha estudiado la posibilidad de utilizar más de una dosis de vacuna contra la gripe (o dosis de recuerdo) durante una misma estación de gripe en varios grupos inmunodeprimidos como una forma de mejorar la capacidad inmunógena y la persistencia de la inmunidad tras la vacunación. Se ha estudiado el uso de vacunas contra la gripe de recuerdo en pacientes con nefropatía terminal,¹⁰² receptores de TOS^{50,103} y receptores de TCMH.¹⁰⁴ En esos estudios, con la excepción del ECA TRANSGRIPE 1-2,⁵⁰ dosis antigripales de recuerdo no mejoraron la capacidad inmunógena de la vacuna contra la gripe como para poder respaldar el uso de dosis de recuerdo en estas poblaciones. TRANSGRIPE 1-2 era un ECA multicéntrico en el que participaron 499 pacientes que fueron estratificados en función del lugar del estudio, el tipo de órgano y el tiempo transcurrido desde el trasplante, y

distribuidos al azar para recibir una dosis o dos dosis (grupo de recuerdo) de la vacuna contra la gripe con un intervalo de 5 semanas. Las tasas de seroconversión en el grupo de recuerdo fueron superiores a las del grupo de una sola dosis de vacuna en la población por protocolo para las tres cepas gripales (54 frente a 38% para H1N1; 48 frente a 32% para H3N2; y 91 frente al 43% para la gripe B; $P < 0,05$ para todas las cepas vacunales). Las tasas de seroprotección al cabo de 10 semanas fueron también superiores en el grupo de recuerdo en todas las cepas vacunales ($P < 0,05$). Es importante señalar también que las tasas de seroconversión no resultaron significativas en la población modificada por intención de tratamiento. Curiosamente, la eficacia clínica frente a los casos de gripe confirmados mediante pruebas microbiológicas (99,2 frente a 98,8%) fue similar en ambos grupos.⁵⁰ Debido a ello, nos preguntamos si esta práctica estaría justificada si nos basamos en la mayor capacidad inmunógena, pero sin una mayor eficacia. Actualmente, la AST recomienda vacunar a los receptores de TOS con una dosis estándar de vacuna contra la gripe. Algunos expertos han señalado que si la vacuna contra la gripe se administrara antes de que transcurran 2 meses tras el trasplante, en un momento de mayor inmunodepresión o cuando la vacuna puede haber resultado menos eficaz, se podría considerar la posibilidad de administrar una segunda dosis de vacuna más adelante, durante la estación de la gripe.⁴⁷ El estudio TRANSGRIPE 1-2 no tenía potencia para servir de base para esta recomendación de utilizar dosis de recuerdo en el período inmediato posterior al trasplante, ya que solo en el 16% de los participantes habían pasado menos de 6 meses del trasplante.⁵⁰ En este momento parece poco probable que las dosis antigripales de recuerdo puedan resolver el problema de la menor capacidad inmunógena de las vacunas en las personas inmunodeprimidas.

Vacunas antineumocócicas

Hay más de 90 serotipos de *S. pneumoniae*, y algunos de ellos tienden a causar procesos invasores.¹⁰⁵ En 1983 se autorizó una vacuna VNP23 que contiene 25 µg de antígeno contra el polisacárido capsular purificado por cada uno de los 23 serotipos diferentes de neumococos. La inmunidad que generan los polisacáridos no depende de los linfocitos T en su mayor parte.¹⁰⁶ Esto supone un problema en los niños menores de 2 años, que apenas pueden desarrollar una respuesta inmunitaria independiente de los linfocitos T y en los adultos mayores y los anfitriones inmunodeprimidos, cuya respuesta humoral es más débil y se desvanece antes que en los adultos sanos más jóvenes.¹⁰⁶ Se creó una vacuna VNC7, autorizada en 2000, conjugando 2,2 µg del polisacárido capsular de cada serotipo de neumococo con 34 µg de toxina diftérica.¹⁰⁵ De ese modo, se obtuvieron antígenos neumocócicos capaces de inducir respuestas inmunitarias dependientes de los linfocitos T, que son más inmunógenas y duraderas que las respuestas que no dependen de los linfocitos T. Por otra parte, las vacunas conjugadas pueden inducir una inmunidad mucosa y prevenir el estado de portador nasofaríngeo de neumococos.¹⁰⁷ La vacuna conjugada heptavalente se recomendó inicialmente como parte de la vacunación infantil sistemática.¹⁰⁵ En 2010 se autorizó una vacuna VNC13 para los niños y los adultos.¹⁰⁵

Una serie de vacunación comprende una dosis de VNC13 seguida de una dosis de VNP23 después de 8 semanas como mínimo, y se recomienda una segunda dosis de VNP23 5 años después como mínimo en los adultos inmunodeprimidos, por ejemplo, con drepanocitosis, asplenia, VIH, neoplasias malignas de órganos sólidos, neoplasias malignas hematológicas, TOS, uso crónico de corticoesteroides en dosis elevadas o cualquier otra inmunodeficiencia congénita o adquirida que incremente el riesgo de complicaciones por enfermedad neumocócica.¹⁰⁵ Después de un TCMH, los pacientes deben recibir tres dosis mensuales de VNC13 (empezando 3-6 meses después del trasplante), seguidas de una dosis de VNP23 a los 12 meses del trasplante si no hay indicios de EICA, o una cuarta dosis de VNC13 si hay signos de EICA.² Los datos que respaldan esta iniciativa son muy limitados, y hay que seguir investigando para determinar la estrategia óptima de vacunación antineumocócica (y del uso de otras vacunas) en esta población.

Vacunas contra el tétanos, la difteria y la tos ferina

Las vacunas Tdpa y contra el tétanos y la difteria (Td) están indicadas en todos los adultos ≥ 19 años que no hayan recibido ninguna dosis de conformidad con las directrices del ACIP.³ En el apartado dedicado a la gestación se explica el uso de Tdpa en las mujeres gestantes. Los receptores de un TCMH tienen que completar una serie de tres dosis de una vacuna que contenga Td, empezando incluso 6 meses después del trasplante (v. [tabla 9-4](#)).² En las Clinical Practice Guidelines for Vaccination of the Immunocompromised Host de 2013 de la IDSA se recomienda (recomendación débil con evidencias de baja calidad) considerar la posibilidad de administrar tres dosis de vacuna contra la difteria (dosis completa), el tétanos y la tos ferina acelular (DTPa) a los receptores de TCMH ≥ 7 años (incluidos los adultos).² Los autores indican que otras estrategias podrían incluir la administración de una dosis de Tdpa seguida de dos dosis de vacuna contra la difteria-tétanos o de Td. No hay muchas pruebas que demuestren qué régimen es más inmunógeno en esta población de pacientes. La vacuna DTPa contiene mayores dosis de toxoide diftérico y de antígenos de tos ferina que la vacuna Tdpa, por lo que, en teoría, podría ser más inmunógena en esta población de pacientes. Como compensación, la DTPa suele ser más reactógena que la Tdpa. Hay que seguir investigando para determinar si las tres dosis de DTPa son realmente más inmunógenas en las personas que han recibido un TCMH.

Vacunas antimeningocócicas

Las vacunas antimeningocócicas se describen detalladamente en el [capítulo 7](#), «Uso práctico de las vacunas antimeningocócicas: a quién y cuándo vacunar». Aquí nos limitaremos a explicar el uso de estas vacunas en los adultos inmunodeprimidos. En todos los casos, las vacunas antimeningocócicas conjugadas son preferibles a las vacunas de polisacáridos, ya que son más inmunógenas. En EE. UU. existen dos vacunas antimeningocócicas conjugadas que contienen los serotipos A, C, Y y W conjugados con toxina diftérica (MCV4). En 2017 se retiró la vacuna antimeningocócica cuadrivalente de polisacárido que existía anteriormente en EE. UU. En este país se comercializan dos vacunas conjugadas del serogrupo B (MenB). Como ya explicábamos en los respectivos apartados dedicados a las enfermedades médicas en la primera mitad de este capítulo, los adultos infectados por el VIH, las personas con asplenia funcional o anatómica, los pacientes con deficiencias del complemento (C3, C5-C9, properdina, factor H y factor D) y los receptores de TCMH deben vacunarse con dos dosis de MCV4, con un intervalo mínimo de 8 semanas entre ambas. Además de estas indicaciones, las personas tratadas con el eculizumab (un anticuerpo monoclonal inhibidor de la parte terminal del complemento utilizado para tratar la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome urémico hemolítico mediado por el complemento) deben vacunarse con MCV4 y MenB, debido al riesgo tan elevado de infección meningocócica que conlleva este fármaco.¹⁰⁸ Otros adultos inmunodeprimidos que deben vacunarse con MenB son los que presentan una asplenia funcional o anatómica, con las deficiencias del complemento mencionadas anteriormente, o que estén siendo tratados con eculizumab. Se les deben administrar dosis de recuerdo de MCV4 cada 5 años. Actualmente, la ACIP no establece ninguna directriz en relación con las posibles dosis de recuerdo de MenB.

Vacunas contra *Haemophilus influenzae* de tipo B

Los procesos médicos y los fármacos que pueden inducir inmunodepresión constituyen factores de riesgo de infección por Hib. La vacuna contra Hib fue autorizada por primera vez en EE. UU. en 1985. En diciembre de 1987 se autorizó en EE. UU. el uso de una vacuna conjugada mejorada contra Hib. La vacunación infantil generalizada con la vacuna contra Hib ha producido «inmunidad de grupo» y limitado la exposición de los adultos a este microorganismo; además, prácticamente se ha erradicado la enfermedad por Hib en EE. UU.¹⁰⁹ Las condiciones que exponen a los pacientes a un riesgo elevado son: hemoglobinopatías, deficiencias del complemento, deficiencias de anticuerpos, asplenia funcional y anatómica, y recepción de un TCMH.¹⁰⁹ Se recomienda vacunar a los receptores de TCMH con tres dosis de Hib 6-12 meses después del trasplante.^{2,109} Las directrices del ACIP y las Clinical Practice Guidelines for Vaccination of the Immunocompromised Host de la IDSA de 2013 establecen que se debería administrar una dosis de vacuna contra Hib a las personas no vacunadas previamente con drepanocitosis ≥ 5 años de edad o con asplenia.^{2,109} En caso de esplenectomía, los pacientes deben vacunarse contra Hib si no lo hubieran hecho antes. Las personas con una deficiencia de los componentes terminales del complemento deben recibir la vacuna contra Hib de conformidad con las recomendaciones del ACIP (la mayoría de ellas se habrán vacunado durante la infancia). No se recomienda administrar la vacuna contra Hib a las personas con neoplasias malignas, salvo que se sometan a un TCMH. No existen recomendaciones acerca del uso de las vacunas contra Hib en los receptores de un TOS.

Vacunas contra la hepatitis

Hepatitis B

A lo largo de los años se ha investigado intensamente para intentar encontrar la forma de incrementar la capacidad inmunógena de la vacuna contra la HB, tanto en los adultos inmunocompetentes como en los inmunodeprimidos. Entre las iniciativas para intentar mejorar la capacidad de respuesta a la vacuna contra la HB están la administración de una dosis mayor de antígeno (dosis doble) a las personas inmunodeprimidas, la administración intradérmica y el uso de vacunas adyuvadas. El correlato de protección para la eficacia de la vacuna contra la HB es una concentración anti-HBs $\geq$ 10 mUI/ml medida 1-3 meses después de haber completado la serie de vacunación. La serie de vacunación contra la HB proporciona una tasa de seroconversión del 90-95% en los adultos jóvenes sanos. Las tasas disminuyen con la edad, y llegan al 47% hacia la sexta década de vida.¹¹⁰ En las tasas de seroconversión influye también la inmunodepresión, que varía considerablemente en esta población de pacientes tan heterogénea. En las personas infectadas por el VIH que habían recibido la serie de dosis estándar de vacuna contra la HB se han obtenido unas tasas de seroconversión del 18-71%.¹¹¹ La tasa de respuesta a la serie de dosis estándar de vacuna en las personas con una nefropatía terminal sometidas a hemodiálisis es del 50-60%.¹¹² Incluso si se duplica la dosis de vacuna recomendada y se administra una cuarta dosis adicional (a los 0, 1, 2 y 6 meses), la tasa de respuesta en personas hemodializadas es del 70%, aproximadamente.¹¹³ En las personas con cirrosis descompensada, la tasa de seroconversión es del 37%.¹¹⁴

Vacuna en dosis altas

Se ha comprobado que dosis elevadas de vacuna contra la HB proporcionan mayores tasas de seroprotección (concentración de anti-HBs $\geq$ 10 mUI/ml) en las personas con una nefropatía terminal/sometidas a hemodiálisis¹¹⁵ y en las personas con el VIH.¹¹¹ El ACIP y la IDSA han recomendado que los pacientes con nefropatía terminal y hemodializadas^{3,115} reciban una serie de dosis elevadas de vacuna contra la HB. La IDSA ha recomendado que las personas con el VIH reciban una serie de dosis elevadas de vacuna contra la HB. En las directrices del ACIP y la IDSA no se muestra una preferencia por la vacuna en dosis altas para otras personas inmunodeprimidas. Se necesitan más datos para poder determinar la capacidad inmunógena y la eficacia de una serie de dosis elevadas de vacuna contra la HB en otras poblaciones inmunodeprimidas, como los receptores de TOS y de TCMH.

Vacunas intradérmicas

Se ha comprobado que la administración de la vacuna contra la HB por vía

intradérmica tiene inicialmente una mayor capacidad inmunógena que la administración intramuscular; no obstante, un metaanálisis de 12 estudios demostró que la diferencia no resultaba significativa después de un seguimiento de 6-60 meses.¹¹⁶ En algunos otros estudios se han observado mayores tasas de seroprotección en los pacientes hemodializados vacunados por vía intradérmica o intramuscular que no habían respondido previamente a la vacuna contra la HB.^{117,118} Puede que la administración intradérmica de la vacuna sea una solución para los que no han respondido previamente a ella, pero no una estrategia vacunal que se deba recomendar de entrada a todas las personas inmunodeprimidas.

Vacunas adyuvadas

Heplisav-B es una vacuna recombinante contra la HB que contiene el adyuvante CpG 1018 (adyuvante registrado del receptor de tipo *toll* 9) que obtuvo la autorización de la FDA en 2017.¹¹⁹ Heplisav-B está autorizada para administrarse en forma de dos dosis intramusculares en un intervalo de 1 mes. Se ha comprobado que dos dosis de Heplisav-B son considerablemente más inmunógenas que tres dosis estándar de Engerix-B en adultos de 18-55 años (95% [IC del 95%, 93,9-96,1] frente a 81,3% [IC del 95%, 77,8-84,9]),⁵⁶ de 40-70 años (90,1% [IC del 95%, 88,2-91,8] frente a 70,5% [IC del 95%, 65,5-75,2])⁵⁷ y en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (90 frente a 65,1%, con una diferencia del 24,9% [IC del 95%, 19,3-30,7]).⁵⁸ Habrá que estudiar esta vacuna en otras poblaciones inmunodeprimidas para determinar si es una solución para las bajas tasas de seroprotección en esas poblaciones. Se está llevando a cabo un estudio en fase cuatro para evaluar mejor cualquier indicio de efectos adversos relacionados con esta vacuna.

Fendrix (HB-AS04) es una vacuna recombinante contra la HB que contiene adyuvante AS04. AS04 combina una sal de aluminio y lípido A 3-O-desacil-4'-monofosforilo, un agonista del receptor 4 de tipo *toll*. Fendrix fue autorizada en 2005 por la Agencia Europea del Medicamento, pero no ha obtenido la aprobación de la FDA. Se ha comprobado que, una vez completada la serie de cuatro dosis de vacuna, Fendrix proporciona títulos de MGT y anti-HBs superiores a la serie estándar de cuatro dosis de Engerix-B en los pacientes antes y durante la diálisis.¹²⁰ No obstante, la diferencia en el porcentaje de personas que lograron la seroprotección contra el virus de la HB no resultó significativa entre los grupos vacunados con HB-AS04 y Engerix-B 1 mes después de haber completado la serie de vacunación. Con HB-AS04 se consiguió que un mayor número de pacientes antes y durante la diálisis mantuvieran la seroprotección al cabo de 36 meses (72,9 frente a 52%, $P = 0,029$). Se ha usado HB-AS04 en un estudio controlado sin asignación aleatoria en los receptores de trasplantes renales. Una dosis de HB-AS04 confirió la seroprotección a siete participantes de un estudio realizado entre 17 receptores de trasplantes renales que habían recibido al menos tres vacunas contra el virus de la HB y no habían conseguido ninguna

seroprotección.¹²¹ Se necesitan más ECA para poder comparar la seguridad y la capacidad inmunógena de las vacunas contra la HB en dosis altas y de las vacunas contra la HB adyuvadas en los receptores de trasplantes.

En una comunicación breve se administró HB-AS04 a personas con el VIH que no habían respondido a una serie previa de vacunación contra la HB y se obtuvo una seroprotección en un porcentaje considerable de esas personas (95%).¹²² Los autores de esa comunicación reconocen la posibilidad de que influyeran factores de confusión, como un mayor número de linfocitos CD4 en el momento de administrar HB-AS04 en comparación con otras serie de vacunas contra el HB.¹²² No obstante, parece que merece la pena estudiar en un ECA el uso de vacunas adyuvadas contra la HB en las personas infectadas por el VIH.¹²¹

Hepatitis A

Se recomienda la vacunación contra la hepatitis A en las personas que viajan o trabajan en países fuera de EE. UU. con tasas medias o altas de infección por el virus de la hepatitis A, los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, los consumidores de drogas, las personas que participan en investigaciones con el virus, los pacientes con una hepatopatía crónica (incluidas todas las personas con hepatitis B y C crónica) y los que padecen trastornos de los factores de la coagulación.¹²³ Deben vacunarse todas las personas inmunodeprimidas que encajen en cualquiera de esas categorías. Las vacunas contra la hepatitis A que se utilizan en EE. UU. son vacunas de microorganismos inactivados en forma de vacunas de un solo antígeno contra la hepatitis A y de vacuna combinada con la vacuna contra la HB. En otros países existen vacunas de microorganismos vivos atenuados contra la hepatitis A. Las vacunas contra la hepatitis A (tanto las de un único antígeno como las combinadas) muestran una gran capacidad inmunógena en los adultos sanos; debido a ello, no se recomienda realizar pruebas serológicas después de la vacunación. Más del 95% de los adultos sanos vacunados contra la hepatitis A siguen teniendo títulos de anticuerpos protectores después de 20 años de seguimiento.^{124,125} La capacidad inmunógena de las vacunas puede ser menor en los pacientes con una hepatopatía crónica e inmunodepresión. Las personas con una hepatitis B o C crónica u otras causas de hepatopatía deben vacunarse antes de que sufran una hepatopatía descompensada, ya que la vacuna demuestra una mayor capacidad inmunógena en las personas con una hepatopatía en fase inicial. En los pacientes con una infección por el VIH, el índice de seroconversión vacunal (desarrollo de un título positivo de anticuerpos contra la hepatitis A) oscila entre el 48 y el 96%.^{126,127} La supresión de la replicación del VIH mediante el tratamiento antirretrovírico se asocia a un aumento de las probabilidades de respuesta vacunal.¹²⁶ En EE. UU. se recomienda que se valore la respuesta humoral en las personas con VIH 1 mes después de haber completado la serie

de vacunación. Si no se obtienen concentraciones de anticuerpos seroprotectoras, se recomienda repetir la vacunación.⁴ No está tan claro si conviene comprobar la concentración de anticuerpos IgG o totales contra la hepatitis A antes de la vacunación. Puede que resulte más rentable vacunar a las personas en lugar de comprobar sus títulos de anticuerpos. En los pacientes con importantes factores de riesgo de haber estado infectados anteriormente por el virus de la hepatitis A (p. ej., por haber vivido durante mucho tiempo en un país con tasas elevadas de hepatitis A) puede resultar rentable medir los anticuerpos contra la hepatitis A al comenzar. Las vacunas contra la hepatitis A son muy inmunógenas y, en general, se pueden conseguir títulos de anticuerpos seroprotectores mediante la vacunación repetida. En estos momentos, no parece que se necesiten otras estrategias vacunales para potenciar la capacidad inmunógena ni la eficacia de las vacunas contra la hepatitis A.

Vacunas contra el virus del papiloma humano

Las vacunas contra el VPH impiden la adquisición de la infección por el VPH y, por consiguiente, el desarrollo posterior de la enfermedad asociada al VPH. En todo el mundo existen varias vacunas contra el VPH (bivalente, cuadrivalente y nonavalente). En EE. UU. solo se utiliza la vacuna nonavalente. El ACIP estadounidense recomienda administrar la vacuna contra el VPH a las mujeres a la edad de 11-12 años. Se puede empezar a administrar a los 9 años. Se recomienda la vacunación de las mujeres hasta los 26 años para ponerse al día. El ACIP recomienda vacunar contra el VPH a los hombres a la edad de 11-12 años. Indica igualmente que la vacunación contra el VPH puede comenzar a los 9 años en los hombres. Se recomienda la vacunación de los hombres hasta los 21 años para ponerse al día. El ACIP acepta el uso permisivo de la vacuna contra el VPH en los hombres hasta los 26 años si sufren inmunodepresión o mantienen relaciones sexuales con otros hombres.¹²⁸ Los adolescentes y los adultos inmunodeprimidos deben completar la serie de vacunación contra el VPH. Los receptores de TCMH deben repetir esta serie de vacunación tras el trasplante, si cumplen los criterios de edad.

Vacunas de microorganismos vivos

Vacunas contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis

La vacuna SRP obtuvo la autorización en 1971 y combina tres vacunas de microorganismos vivos que actúan contra el sarampión (autorizada inicialmente en 1963), la parotiditis (autorizada inicialmente en 1967) y la rubéola (autorizada inicialmente en 1969). La serie de dos dosis de SRP que se administran a los 12-15 meses y a los 4-6 años forma parte de la vacunación infantil sistemática recomendada en EE. UU.¹²⁹ Aunque es probable que los adultos que han recibido su serie completa de vacunación infantil o han nacido antes de 1957 estén inmunizados, existen circunstancias en las que se puede considerar la posibilidad de vacunar a un adulto inmunodeprimido, como la vacunación para ponerse al día, en caso de producirse un brote o después de un TCMH. Dado que se trata de una vacuna de microorganismos vivos con la posibilidad de producir alteraciones vacunales en los anfitriones inmunodeprimidos, generalmente está contraindicado el uso de SRP en las personas con una inmunodepresión de grado bajo y alto.² Sin embargo, en estudios más recientes se ha comprobado que la vacuna puede utilizarse con seguridad en determinadas poblaciones inmunodeprimidas, como los pacientes infectados por el VIH con un recuento de linfocitos CD4 superior a 200,¹³⁰ después de recuperarse de la quimioterapia¹³¹ y 1-2 años después de recibir un TCMH sin indicios de EICA.¹³² Si se va a proceder a la inmunodepresión y un paciente no demuestra inmunidad serológica frente al sarampión, las parotiditis o la rubéola, se recomienda suministrar una dosis al menos 4 semanas antes de iniciar la inmunodepresión.² En caso de producirse un brote de sarampión o parotiditis con riesgo de exposición de un paciente inmunodeprimido a un caso confirmado o posible, hay que administrar inmunoglobulina en vez de la vacuna SRP.¹ Después de un TCMH hay que restablecer la inmunidad primaria con una serie de dos dosis de SRP, empezando 24 meses después del trasplante, siempre que no haya indicios de EICA ni de inmunodepresión continua.²

Vacunas contra el virus de la varicela-zóster

Antes de la vacunación (que en EE. UU. se incorporó al calendario sistemático de vacunación infantil con una dosis en 1995 y con dos dosis en 2007), prácticamente todas las personas que vivían en zonas de clima templado habían desarrollado inmunidad contra el VVZ al llegar a la edad adulta. La primoinfección por el virus de la varicela suele producir un cuadro generalmente leve en los pacientes inmunocompetentes; sin embargo, en algunos casos evoluciona a un cuadro grave y puede producir una

morbilidad y una mortalidad importantes.¹³³ Las consecuencias graves suelen ser bastante más frecuentes en las personas inmunodeprimidas, que pueden sufrir trastornos peligrosos con alteraciones diseminadas y complicaciones.

Pruebas de inmunidad

Según el ACIP, son pruebas de inmunidad contra la varicela uno o más de los siguientes criterios: documentación de la vacunación por escrito; registro por un profesional sanitario de un proceso previo característico de varicela (en los casos atípicos se requiere la verificación por parte del laboratorio o una conexión epidemiológica documentada); confirmación de la inmunidad por parte del laboratorio (pruebas serológicas), o persona nacida en EE. UU. antes de 1980. El nacimiento antes de 1980 no se admite como prueba de inmunidad contra la varicela en las personas inmunodeprimidas, las mujeres gestantes y los profesionales médicos. Las personas nacidas fuera de EE. UU. antes de 1980 deben cumplir uno o más de los otros criterios citados.¹³⁴

Indicaciones de la vacuna contra la varicela en los adultos

Se recomienda encarecidamente que todos los familiares inmunocompetentes de los pacientes inmunodeprimidos se vacunen contra la varicela y el herpes zóster de acuerdo con el protocolo del ACIP.² Si, después de vacunarse, un familiar presenta una erupción debida a una vacuna contra la varicela de virus vivos, hay que cubrir esa erupción y evitar el contacto y las interacciones íntimas con cualquier familiar que no tenga indicios de inmunidad hasta que hayan pasado 24 h o más desde la aparición de la última lesión o la desaparición de todas las lesiones.¹³⁵ Varivax, la vacuna de un solo antígeno contra el VVZ, recibió en 1995 la autorización para la prevención de la varicela en los niños ≥ 12 meses, y esta es la vacuna que se usaría para vacunar a los adultos contra la varicela. Contiene la cepa Oka del VVZ e incluye como mínimo 1.350 unidades formadoras de placas (UFP). Actualmente no existe ninguna iniciativa conocida para comercializar una vacuna contra la varicela de virus inactivados.

Capacidad inmunógena de la vacuna contra la varicela y correlatos de protección

En los estudios para la autorización vacunal se ha utilizado una medida de la inmunidad humoral (inmunoanálisis enzimático sobre adsorbente [ELISA] basado en el antígeno de la glucoproteína del VVZ) como medida de la capacidad inmunógena de la vacuna.^{136,137} Se ha evaluado la eficacia de la vacuna contra la varicela en los niños sanos, pero no disponemos de datos sobre los pacientes inmunodeprimidos. En los niños, la respuesta humoral posterior a la vacunación según el ELISA a la glucoproteína del VVZ se correlaciona con la concentración de anticuerpos neutralizadores del VVZ, las respuestas de proliferación de linfocitos T específicos frente al VVZ, la

eficacia de la vacuna y la protección a largo plazo contra la varicela.¹³⁴ No se han estudiado correlatos de protección de la vacuna contra la varicela en los adultos.¹³⁴

Contraindicaciones para la administración de la vacuna contra la varicela

La vacuna contra la varicela está contraindicada en los siguientes casos: gestación o posibilidad de gestación durante las 4 semanas posteriores a su administración; reacción alérgica grave previa a la vacuna o a cualquiera de sus componentes; tuberculosis activa, no tratada, e inmunodepresión grave (v. [tabla 9-2](#)). Pacientes infectados por el VIH: los adultos y los niños sin signos de inmunodeficiencia grave (personas infectadas por el VIH con un recuento de linfocitos T CD4⁺ > 200 células/μl) son aptos para la vacunación contra la varicela.^{4,138} Por lo general, en los receptores de TCMH, la vacuna contra la varicela se pospone hasta 24 meses después del trasplante, siempre que no haya indicios de EICA ni de inmunodepresión continuada.²

Vacunas contra el herpes zóster

Vacuna de virus vivos atenuados

Anteriormente, el ACIP recomendaba administrar la vacuna de virus vivos atenuados contra el herpes zóster en las personas inmunocompetentes ≥ 60 años, incluidas las que habían sufrido previamente una infección por el herpes zóster.¹³⁹ La vacuna de virus vivos atenuados contra el herpes zóster Zostavax ha sido autorizada por la FDA para los adultos inmunocompetentes ≥ 50 años. Zostavax es un preparado liofilizado que contiene la cepa Oka/Merck del VVZ e incluye como mínimo 19.400 UFP por dosis, 14 veces más que la vacuna contra la varicela Varivax.¹⁴⁰ Se ha comprobado que la vacuna de virus vivos permite prevenir el herpes zóster en el 70% de los pacientes de 50-59 años; en el 51% de los pacientes de 60-69 años, y en el 38% de los mayores de 70 años.^{140,141} Se ha comprobado igualmente que la vacuna de virus vivos contra el herpes zóster permite reducir la neuralgia postherpética (NPH) en el 67% de los pacientes de 60-69 años y en el 67% de ≥ 70 años.¹⁴⁰ Con la vacuna de virus vivos se ha observado una merma significativa de la inmunidad con el paso del tiempo. Los pacientes vacunados mayores de 60 años experimentaron una merma de la eficacia vacunal del 68% durante el primer año, hasta solo un 4% después de 8 años, sin que se observara ninguna protección contra el herpes zóster a los 10 años.¹⁴²

Vacuna recombinante de subunidades

En octubre de 2017, la FDA estadounidense autorizó la vacuna recombinante de subunidades de virus inactivados contra el herpes zóster, que contiene

50 µg de glucoproteína E recombinante de VVZ combinados con el sistema adyuvante de base lisosómica AS01_B (RZV).¹⁴³ El ACIP recomienda que esta vacuna se administre preferentemente en dos dosis a los adultos ≥ 50 años (la segunda dosis debe administrarse 2-6 meses después de la primera). Recomienda igualmente administrarla a las personas que se hayan vacunado previamente con la vacuna de virus vivos contra el herpes zóster, siempre que hayan transcurrido 8 semanas desde su administración.⁵ La RZV es una solución muy necesaria a la merma de la efectividad de la vacuna de virus vivos observada en los adultos mayores. Al ser una vacuna de virus inactivados, también viene a llenar el vacío de una vacuna de microorganismos que no se repliquen incapaces de causar una infección en los adultos muy inmunodeprimidos. En un estudio de 3 años de duración se comprobó que podía prevenir el herpes zóster en los pacientes mayores de 50 años con una eficacia del 97% y, lo que es más importante, sin que se observaran diferencias de eficacia entre los grupos de edades.¹⁴⁴ En estudios clínicos en pacientes inmunodeprimidos se ha podido comprobar que la vacuna se tolera bien en términos generales. El grupo de la RZV mostró más reactividad (84%) que el grupo placebo (38%). No se detectaron efectos adversos importantes; sin embargo, hasta un 17% de los participantes experimentaron efectos adversos de grado 3 que llegaron a limitar su actividad cotidiana durante 1-2 días después de la vacunación.¹⁴⁴ En un estudio posterior se comprobó que la RZV prevenía la NPH con una eficacia del 90%, sin que se observaran diferencias importantes entre los grupos de edades.¹⁴⁵ Se ha podido comprobar que esta vacuna es segura e inmunógena en una población de receptores de TCMH autógenos y en pacientes con el VIH, incluidos los que tienen un recuento de linfocitos CD4 < 200 células/µl.⁶ En estos momentos se investigan la seguridad y la eficacia de esta vacuna en otras poblaciones de pacientes inmunodeprimidos.

Correlatos de protección de la vacuna contra el herpes zóster

No se ha podido elucidar completamente el correlato de protección frente al herpes zóster. Aunque es poco frecuente, se observan casos de herpes zóster recurrente, y un episodio previo no protege a los pacientes contra episodios futuros.¹⁴⁶ Algunos estudios parecen indicar que se necesita inmunidad celular (IC) frente al VVZ para protegerse del herpes zóster y que los anticuerpos contra el VVZ no intervienen de manera significativa en la prevención del herpes zóster.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Cuando disminuye la IC frente al VVZ, como sucede con la edad, algunos trastornos médicos o la inmunodepresión iatrogénica aumentan la incidencia y la gravedad del herpes zóster y sus complicaciones.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ En las personas inmunodeprimidas no se observa una correlación entre las concentraciones de anticuerpos contra el VVZ y el grado de IC frente al VVZ ni el riesgo de herpes zóster.^{148,151} En un estudio sobre la vacuna de virus vivos contra el herpes zóster, los adultos mayores demostraban una respuesta IC a la vacuna bastante inferior a la observada en

los adultos más jóvenes.¹⁵² En estudios sobre la capacidad inmunógena de la vacuna RZV se han evaluado los anticuerpos contra el VVZ y la IC específica de ese virus. La vacuna RZV ha inducido respuestas celulares y humorales específicas muy robustas frente al VVZ.¹⁵³⁻¹⁵⁵

Contraindicaciones para la administración de la vacuna contra el herpes zóster

La vacuna contra el herpes zóster de virus vivos atenuados está contraindicada en todos los pacientes muy inmunodeprimidos, con independencia de la causa. La vacuna está contraindicada específicamente en los siguientes casos: gestación o intención de quedar embarazada durante las 4 semanas inmediatamente posteriores a la administración; reacción alérgica grave previa a la vacuna o a cualquiera de sus componentes; tuberculosis activa no tratada, e inmunodepresión grave (v. [tabla 9-2](#)). La única contraindicación de la RZV es la alergia confirmada a cualquiera de los componentes de la vacuna. También es importante señalar que en los pacientes en los que no se pueden utilizar vacunas de virus vivos contra la varicela o el herpes zóster, la profilaxis con aciclovir y valaciclovir resulta muy eficaz y segura en los pacientes muy inmunodeprimidos como medida de prevención contra la varicela-zóster.

Vacunas de microorganismos vivos para viajeros

En el [capítulo 10](#), «Vacunas para viajeros adultos: ¿cuándo y por qué?», se analizan detalladamente las consideraciones específicas en relación con el uso de las vacunas de microorganismos vivos en los viajeros y en las personas inmunodeprimidas.

Conclusiones

Uno de los mayores problemas del uso de las vacunas en los adultos inmunodeprimidos es la carencia de datos acerca de la eficacia vacunal (y, en algunos casos, incluso de la capacidad inmunógena y la seguridad) en esta población tan heterogénea. ¿Cómo podemos encontrar una solución sin entender primero el problema? Entre las posibles estrategias vacunales cabe destacar las vacunas con mayores dosis de antígenos, las vacunas adyuvadas, la administración intradérmica y la adición de dosis de recuerdo. Se ha comprobado que las vacunas conjugadas son más inmunógenas que las de polisacáridos (vacunas antineumocócica y antimeningocócica). Las vacunas antineumocócicas conjugadas han sido la solución para poder mejorar la respuesta vacunal en los adultos inmunodeprimidos (y en otras poblaciones, como los niños). Las vacunas antimeningocócicas conjugadas han sido desbancadas en gran medida por las vacunas de polisacáridos en todas las poblaciones, y no solo en los pacientes inmunodeprimidos. La FDA ha autorizado el uso de vacunas contra la gripe adyuvadas y en dosis elevadas, que podrían ser la solución para los adultos inmunodeprimidos, pero es necesario seguir investigando y realizar comparaciones directas. Las vacunas contra la HB en dosis altas han mostrado su superioridad en los pacientes con una nefropatía crónica y en las personas con el VIH. Podríamos asumir que estas vacunas contra la HB adyuvadas y en dosis altas resultarían más inmunógenas en otras poblaciones inmunodeprimidas, pero esto está por demostrar todavía. Por otra parte, se necesitan comparaciones directas entre las vacunas contra la HB en dosis altas y la vacuna contra la HB adyuvada recientemente autorizada por la FDA en diferentes poblaciones inmunodeprimidas.

La vacuna RZV con el adyuvante AS01B es posiblemente uno de los mayores logros de las soluciones vacunales en los adultos inmunodeprimidos. Esta solución permitió resolver la necesidad de disponer de una vacuna de microorganismos que no estuvieran vivos que pudiera administrarse a personas inmunodeprimidas, que con anterioridad no podían optar a ninguna vacuna contra el herpes zóster, a pesar de estar muy expuestos a esta enfermedad. Además de ofrecer una opción para la vacunación contra el herpes zóster, también mejoró la capacidad inmunógena de la vacuna. La lección que tenemos que aprender es que, buscando la forma de solucionar los problemas de las vacunas para los adultos inmunodeprimidos, podemos llegar a descubrir también mejores soluciones vacunales para las personas inmunocompetentes.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control, Prevention, Principles of vaccination. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-preventable Diseases*. Washington: DC: Public Health Foundation; 2015.
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58:309–318.
3. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 Years or older—United States 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:136–138.
4. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available from: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed October 7, 2017.
5. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:103–108.
6. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 2015;211:1279–1287.
7. Evison J, Farese S, Seitz M, Uehlinger DE, Furrer H, Muhlemann K. Randomized, double-blind comparative trial of subunit and virosomal influenza vaccines for immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1402–1412.
8. Yamanaka H, Teruya K, Tanaka M, et al. Efficacy and immunologic responses to influenza vaccine in HIV-1-

- infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39:167–173.
9. Gonzalez R, Castro P, Garcia F, et al. Effects of highly active antiretroviral therapy on vaccine-induced humoral immunity in HIV-infected adults. *HIV Med*. 2010;11:535–539.
 10. Sogaard OS, Schonheyder HC, Bukh AR, et al. Pneumococcal conjugate vaccination in persons with HIV: the effect of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010;24:1315–1322.
 11. Siberry GK, Williams PL, Lujan-Zilbermann J, et al. Phase I/II, open-label trial of safety and immunogenicity of meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:391–396.
 12. Malaspina A, Moir S, Orsega SM, et al. Compromised B cell responses to influenza vaccination in HIV-infected individuals. *J Infect Dis*. 2005;191:1442–1450.
 13. Wallace MR, Brandt CJ, Earhart KC, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1207–1213.
 14. Kemper CA, Haubrich R, Frank I, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis*. 2003;187:1327–1331.
 15. Rodriguez-Barradas MC, Musher DM, Lahart C, et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal vaccine. *J Infect Dis*. 1992;165:553–556.
 16. Loeliger AE, Rijkers GT, Aerts P, et al. Deficient antipneumococcal polysaccharide responses in HIV-seropositive patients. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1995;12:33–41.
 17. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Vaccination in HIV-infected adults. *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28:397–410.
 18. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;131:430–433.

19. Feldman C, Anderson R, Rossouw T. HIV-related pneumococcal disease prevention in adults. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11:181–199.
20. Westra J, Rondaan C, van Assen S, Bijl M. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:135–145.
21. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med.* 1998;158:1769–1776.
22. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66:1177–1181.
23. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1431–1438.
24. Tam LS, Chan AY, Chan PK, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3619–3625.
25. Puges M, Biscay P, Barnetche T, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:1664–1672.
26. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1704–1712.
27. Del Porto F, Lagana B, Biselli R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis Safety and immunogenicity. *Vaccine.* 2006;24:3217–3223.
28. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Silva Jr J, Gershwin ME. Vaccines, viruses, and voodoo. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2002;12:155–168.
29. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res Hob.* 2016;68:1–25.
30. Tanrioer MD, Akar S, Turkcapar N, Karadag O, Ertenli I,

- Kiraz S. Vaccination recommendations for adult patients with rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol*. 2016;3:29–35.
31. Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. *J Rheumatol*. 1994;21:1203–1206.
32. Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:191–194.
33. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, et al. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:713–716.
34. Kubota T, Nii T, Nanki T, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17:531–533.
35. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:2006–2010.
36. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1362–1366.
37. van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2010;62:75–81.
38. Gelinck LB, Teng YK, Rimmelzwaan GF, van den Bemt BJ, Kroon FP, van Laar JM. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1402–1403.
39. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:937–941.
40. Kapetanovic MC. Further evidence for influenza and pneumococcal vaccination in patients treated with disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis

- factor agents. *J Rheumatol*. 2014;41:626–628.
41. Bingham 3rd CO, Looney RJ, Deodhar A, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:64–74.
 42. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res Hob*. 2013;65:476–480.
 43. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2009;15:1143–1238.
 44. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1392–1401.
 45. Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2014;124:2921–2929.
 46. Danziger-Isakov L, Kumar D. Practice ASTIDCo. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transpl*. 2013;13(suppl 4):311–317.
 47. Chong PP, Avery RK. A comprehensive review of immunization practices in solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Ther*. 2017;39:1581–1598.
 48. Kumar D, Campbell P, Hoschler K, et al. Randomized controlled trial of adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccine in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2016;100:662–669.
 49. GiaQuinta S, Michaels MG, McCullers JA, et al. Randomized, double-blind comparison of standard-dose vs. high-dose trivalent inactivated influenza vaccine in pediatric solid organ transplant patients. *Pediatr Transpl*. 2015;19:219–228.
 50. Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A, et al. Two doses of inactivated influenza vaccine improve immune response in solid organ transplant recipients: results of TRANSGRIPE 1-2, a randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis*.

- 2017;64:829–838.
51. Hurst FP, Lee JJ, Jindal RM, Agodoa LY, Abbott KC. Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1192–1197.
 52. Avery RK. Influenza vaccines in the setting of solid-organ transplantation: are they safe? *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:464–468.
 53. White-Williams C, Brown R, Kirklin J, et al. Improving clinical practice: should we give influenza vaccinations to heart transplant patients? *J Heart Lung Transpl*. 2006;25:320–323.
 54. Cohet C, Haguinet F, Dos Santos G, et al. Effect of the adjuvanted (AS03) A/H1N1 2009 pandemic influenza vaccine on the risk of rejection in solid organ transplant recipients in England: a self-controlled case series. *BMJ Open*. 2016;6:e009264.
 55. Perez-Romero P, Bulnes-Ramos A, Torre-Cisneros J, et al. Influenza vaccination during the first 6 months after solid organ transplantation is efficacious and safe. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(1040):e11–e18.
 56. Halperin SA, Ward B, Cooper C, et al. Comparison of safety and immunogenicity of two doses of investigational hepatitis B virus surface antigen co-administered with an immunostimulatory phosphorothioate oligodeoxyribonucleotide and three doses of a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 18-55 years of age. *Vaccine*. 2012;30:2556–2563.
 57. Heyward WL, Kyle M, Blumenau J, et al. Immunogenicity and safety of an investigational hepatitis B vaccine with a Toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared to a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 40-70 years of age. *Vaccine*. 2013;31:5300–5305.
 58. Jackson S, Lentino J, Kopp J, et al. Immunogenicity of a two-dose investigational hepatitis B vaccine, HBsAg-1018, using a toll-like receptor 9 agonist adjuvant compared with a licensed hepatitis B vaccine in adults. *Vaccine*. 2018;36:668–674.
 59. Marshall H, McMillan M, Andrews RM, Macartney K, Edwards K. Vaccines in pregnancy: the dual benefit for pregnant women and infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:848–856.

60. Donahue JG, Kieke BA, King JP, et al. Association of spontaneous abortion with receipt of inactivated influenza vaccine containing H1N1pdm09 in 2010-11 and 2011-12. *Vaccine*. 2017;35:5314–5322.
61. Chambers CD, Johnson DL, Xu R, et al. Safety of the 2010-11, 2011-12, 2012-13, and 2013-14 seasonal influenza vaccines in pregnancy: birth defects, spontaneous abortion, preterm delivery, and small for gestational age infants, a study from the cohort arm of VAMPSS. *Vaccine*. 2016;34:4443–4449.
62. Chambers CD, Johnson D, Xu R, et al. Risks and safety of pandemic H1N1 influenza vaccine in pregnancy: birth defects, spontaneous abortion, preterm delivery, and small for gestational age infants. *Vaccine*. 2013;31:5026–5032.
63. Chambers CD, Xu R, Mitchell AA. Commentary on: “Association of spontaneous abortion with receipt of inactivated influenza vaccine containing H1N1pdm09 in 2010-11 and 2011-12”. *Vaccine*. 2017;35:5323–5324.
64. Committee on Obstetric Practice I Emerging infections expert work G Committee Opinion No.718 update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. *Obstet Gynecol*. 2017;130:e153–e157.
65. Tsatsaris V, Capitani C, Schmitz T, et al. Maternal immune response and neonatal seroprotection from a single dose of a monovalent nonadjuvanted 2009 influenza A(H1N1) vaccine: a single-group trial. *Ann Intern Med*. 2011;155:733–741.
66. Kuchar E, Miskiewicz K, Karlikowska M. A review of guidance on immunization in persons with defective or deficient splenic function. *Br J Haematol*. 2015;171:683–694.
67. Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, Patel M, MacNeil JR. Centers for disease C. Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged ≥ 10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:608–612.
68. Levin MJ, Song LY, Fenton T, et al. Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children. *Vaccine*. 2008;26:4210–4217.
69. Block SL, Yogev R, Hayden FG, Ambrose CS, Zeng W, Walker

- RE. Shedding and immunogenicity of live attenuated influenza vaccine virus in subjects 5-49 years of age. *Vaccine*. 2008;26:4940–4946.
70. Mallory RM, Yi T, Ambrose CS. Shedding of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine virus in children 6-59 months of age. *Vaccine*. 2011;29:4322–4327.
 71. Boikos C, Joseph L, Martineau C, et al. Influenza virus detection following administration of live-attenuated intranasal influenza vaccine in children with cystic fibrosis and their healthy siblings. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3:ofw187.
 72. Pebody R, McMenamin J, Nohynek H. Live attenuated influenza vaccine (LAIV): recent effectiveness results from the USA and implications for LAIV programmes elsewhere. *Arch Dis Child*. 2018;103(1):101–105.
 73. Hsieh YC, Wu FT, Hsiung CA, Wu HS, Chang KY, Huang YC. Comparison of virus shedding after lived attenuated and pentavalent reassortant rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2014;32:1199–1204.
 74. Reid G, Huprikar S, Patel G, et al. A multicenter evaluation of pandemic influenza A/H1N1 in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2013;15:487–492.
 75. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices — United States 2017-18 influenza season. *MMWR Recomm Rep*. 2017;66:1–20.
 76. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65:1–54.
 77. Reber AJ, Chirkova T, Kim JH, et al. Immunosenescence and challenges of vaccination against influenza in the aging population. *Aging Dis*. 2012;3:68–90.
 78. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006;24:1159–1169.
 79. Potter CW, Oxford JS. Determinants of immunity to influenza infection in man. *Br Med Bull*. 1979;35:69–75.
 80. 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;5:200–211.
81. Zbinden D, Manuel O. Influenza vaccination in immunocompromised patients: efficacy and safety. *Immunotherapy*. 2014;6:131–139.
 82. Schuurmans MM, Tini GM, Dalar L, Fretz G, Benden C, Boehler A. Pandemic 2009 H1N1 influenza virus vaccination in lung transplant recipients: coverage, safety and clinical effectiveness in the Zurich cohort. *J Heart Lung Transpl*. 2011;30:685–690.
 83. Scharpe J, Evenepoel P, Maes B, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transpl*. 2008;8:332–337.
 84. Machado CM, Cardoso MR, da Rocha IF, Boas LS, Dulley FL, Pannuti CS. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 2005;36:897–900.
 85. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC. University of Nottingham I, the ImmunoCompromised Study Get al., et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis*. 2012;206:1250–1259.
 86. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2: CD008983.
 87. Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis*. 2009;200:172–180.
 88. Summary Basis for Regulatory Action. *Fluzone High-dose*. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration; December 23, 2009.
 89. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014;371:635–645.
 90. McKittrick N, Frank I, Jacobson JM, et al. Improved immunogenicity with high-dose seasonal influenza vaccine in

- HIV-infected persons: a single-center, parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158:19–26.
91. Halasa NB, Savani BN, Asokan I, et al. Randomized double-blind study of the safety and immunogenicity of standard-dose trivalent inactivated influenza vaccine versus high-dose trivalent inactivated influenza vaccine in adult hematopoietic stem cell transplantation patients. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2016;22:528–535.
 92. Jamshed S, Walsh EE, Dimitroff LJ, Santelli JS, Falsey AR. Improved immunogenicity of high-dose influenza vaccine compared to standard-dose influenza vaccine in adult oncology patients younger than 65 years receiving chemotherapy: a pilot randomized clinical trial. *Vaccine.* 2016;34:630–635.
 93. *Fluad [Package Insert]*. Holly Springs, NC: Seqirus; 2017.
 94. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Sali M, et al. Immune response to influenza A (H1N1)v monovalent MF59-adjuvanted vaccine in HIV-infected patients. *Vaccine.* 2011;29:2836–2839.
 95. Mohty B, Bel M, Vukicevic M, et al. Graft-versus-host disease is the major determinant of humoral responses to the AS03-adjuvanted influenza A/09/H1N1 vaccine in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica.* 2011;96:896–904.
 96. Gabay C, Bel M, Combescure C, et al. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1486–1496.
 97. Hung IFN, Yuen KY. Immunogenicity, safety and tolerability of intradermal influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 1–6.
 98. Pileggi C, Lotito F, Bianco A, Nobile CG, Pavia M. Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccine in immunocompromized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis.* 2015;15:427.
 99. Baluch A, Humar A, Eurich D, et al. Randomized controlled trial of high-dose intradermal versus standard-dose intramuscular influenza vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transpl.* 2013;13:1026–1033.

100. Izikson R, Leffell DJ, Bock SA, et al. Randomized comparison of the safety of Flublok((R)) versus licensed inactivated influenza vaccine in healthy, medically stable adults ≥ 50 years of age. *Vaccine*. 2015;33:6622–6628.
101. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, et al. Efficacy of recombinant influenza vaccine in adults 50 years of age or older. *N Engl J Med*. 2017;376:2427–2436.
102. Liao Z, Xu X, Liang Y, Xiong Y, Chen R, Ni J. Effect of a booster dose of influenza vaccine in patients with hemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplant recipients: a systematic literature review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:2909–2915.
103. Blumberg EA, Albano C, Pruett T, et al. The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1996;22:295–302.
104. Engelhard D, Nagler A, Hardan I, et al. Antibody response to a two-dose regimen of influenza vaccine in allogeneic T cell-depleted and autologous BMT recipients. *Bone Marrow Transpl*. 1993;11:1–5.
105. Pneumococcal Vaccination: Information for Healthcare Professionals; Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/index.html>; Accessed February 2, 2018.
106. Daniels CC, Rogers PD, Shelton CM. A review of pneumococcal vaccines: current polysaccharide vaccine recommendations and future protein antigens. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016;21:27–35.
107. van Deursen AMM, van Houten MA, Webber C, et al. The impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage in the community acquired Pneumonia immunization trial in adults (CAPiTA) study. *Clin Infect Dis*. 2018;67(1):42–49.
108. Benamu E, Montoya JG. Infections associated with the use of eculizumab: recommendations for prevention and prophylaxis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29:319–329.
109. Briere EC, Rubin L, Moro PL, et al. Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014;63:1–14.
110. Poland GA, Hepatitis B. immunization in health care workers

- Dealing with vaccine nonresponse. *Am J Prev Med.* 1998;15:73–77.
111. Whitaker JA, Roupael NG, Edupuganti S, Lai L, Mulligan MJ. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:966–976.
 112. Propst T, Propst A, Lhotta K, Vogel W, Konig P. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:1041–1045.
 113. Eleftheriadis T, Pissas G, Antoniadi G, Liakopoulos V, Stefanidis I. Factors affecting effectiveness of vaccination against hepatitis B virus in hemodialysis patients. *World J Gastroenterol.* 2014;20:12018–12025.
 114. Horlander JC, Boyle N, Manam R, et al. Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Am J Med Sci.* 1999;318:304–307.
 115. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for Vaccinating Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease*; July 2015.
 116. Fabrizi F, Dixit V, Magnini M, Elli A, Martin P. Meta-analysis: intradermal vs. intramuscular vaccination against hepatitis B virus in patients with chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:497–506.
 117. Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G, Corti M, Locatelli F. Intradermal versus intramuscular hepatitis B re-vaccination in non-responsive chronic dialysis patients: a prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation. *Nephrol Dial Transpl.* 1997;12:1204–1211.
 118. Yousaf F, Gandham S, Galler M, Spinowitz B, Charytan C. Systematic review of the efficacy and safety of intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in end-stage renal disease population unresponsive to primary vaccination series. *Ren Fail.* 2015;37:1080–1088.
 119. Barry M, Cooper C. Review of hepatitis B surface antigen-1018 ISS adjuvant-containing vaccine safety and efficacy. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7:1731–1737.
 120. Tong NK, Beran J, Kee SA, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and

- hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68:2298–2303.
121. Lindemann M, Zaslavskaya M, Fiedler M, et al. Humoral and cellular responses to a single dose of Fendrix in renal transplant recipients with non-response to previous hepatitis B vaccination. *Scand J Immunol.* 2017;85:51–57.
 122. de Silva TI, Green ST, Cole J, Stone BJ, Dockrell DH, Vedio AB. Successful use of Fendrix in HIV-infected non-responders to standard hepatitis B vaccines. *J Infect.* 2014;68:397–399.
 123. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Advisory Committee on Immunization P Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006;55:1–23.
 124. Hens N, Habteab Ghebretinsae A, Hardt K, Van Damme P, Van Herck K. Model based estimates of long-term persistence of inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies in adults. *Vaccine.* 2014;32:1507–1513.
 125. Theeten H, Van Herck K, Van Der Meeren O, Crasta P, Van Damme P, Hens N. Long-term antibody persistence after vaccination with a 2-dose Havrix (inactivated hepatitis A vaccine): 20 years of observed data, and long-term model-based predictions. *Vaccine.* 2015;33:5723–5727.
 126. Overton ET, Nurutdinova D, Sungkanuparph S, Seyfried W, Groger RK, Powderly WG. Predictors of immunity after hepatitis A vaccination in HIV-infected persons. *J Viral Hepat.* 2007;14:189–193.
 127. Launay O, Grabar S, Gordien E, et al. Immunological efficacy of a three-dose schedule of hepatitis A vaccine in HIV-infected adults: HEPAVAC study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49:272–275.
 128. Petrosky E, Bocchini Jr JA, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:300–304.
 129. Measles Mumps, and Rubella (MMR): Vaccination Information for Healthcare Professionals; Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mmr/hcp/index.html>; Accessed February 2, 2018.
 130. Scott P, Moss WJ, Gilani Z, Low N. Measles vaccination in

- HIV-infected children: systematic review and meta-analysis of safety and immunogenicity. *J Infect Dis*. 2011;204(suppl 1):S164–S178.
131. Koochakzadeh L, Khosravi MH, Pourakbari B, Hosseinverdi S, Aghamohammadi A, Rezaei N. Assessment of immune response following immunization with DTP/Td and MMR vaccines in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31:656–663.
 132. Machado CM, de Souza VA, Sumita LM, da Rocha IF, Dulley FL, Pannuti CS. Early measles vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transpl*. 2005;35:787–791.
 133. Gershon AA, Breuer J, Cohen JL, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15016.
 134. Marin M, Guris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56:1–40.
 135. Advisory Committee on Immunization P. Centers for disease C, prevention. Immunization of health-care personnel: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60:1–45.
 136. Kuter BJ, Ngai A, Patterson CM, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of two regimens of Oka/Merck varicella vaccine (Varivax) in healthy adolescents and adults Oka/Merck Varicella Vaccine Study Group. *Vaccine*. 1995;13:967–972.
 137. Ngai AL, Staehle BO, Kuter BJ, et al. Safety and immunogenicity of one vs. two injections of Oka/Merck varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:49–54.
 138. Crum-Cianflone NF, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-infected adult: a review of the current recommendations Part II. *Infect Dis Ther*. 2017;6:333–361.
 139. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Advisory Committee on Immunization Practices Centers for Disease C Prevention. Prevention of herpes zoster: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1–30: quiz CE2-4.
 140. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to

- prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271–2284.
141. Schmader KE, Levin MJ, Gnann Jr JW, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012;54:922–928.
 142. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, et al. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged ≥ 60 years. *J Infect Dis*. 2016;213:1872–1875.
 143. Food and Drug Administration. “SHINGRIX.” Available from: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approval> August 20, 2018.
 144. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372:2087–2096.
 145. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med*. 2016;375:1019–1032.
 146. Weinberg A, Zhang JH, Oxman MN, et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. *J Infect Dis*. 2009;200:1068–1077.
 147. Oxman MN, Gershon AA, Poland GA. Zoster vaccine recommendations: the importance of using a clinically valid correlate of protection. *Vaccine*. 2011;29:3625–3627.
 148. Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis*. 2010;51:197–213.
 149. Hayward A, Levin M, Wolf W, Angelova G, Gilden D. Varicella-zoster virus-specific immunity after herpes zoster. *J Infect Dis*. 1991;163:873–875.
 150. Hayward AR, Herberger M. Lymphocyte responses to varicella zoster virus in the elderly. *J Clin Immunol*. 1987;7:174–178.
 151. Hata A, Asanuma H, Rinki M, et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med*. 2002;347:26–34.
 152. Weinberg A, Canniff J, Roupael N, et al. Varicella-zoster virus-specific cellular immune responses to the live attenuated zoster vaccine in young and older adults. *J Immunol*. 2017;199:604–612.
 153. Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, et al. Safety and

immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. *Vaccine*. 2014;32:1745–1753.

154. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, et al. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis*. 2012;206:1280–1290.
155. Cunningham AL, Heineman T. Vaccine profile of herpes zoster (HZ/su) subunit vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:1–10.

CAPÍTULO 10

Vacunas para viajeros adultos: ¿cuándo y por qué?

Maria D. Mileno, MD

*Colleen Lau, MBBS (UWA), MPH&TM (JCU), PhD (UQ), FRACGP, FFTM
(ACTM), FACTM*

John R. Lonks, MD

Joseph M. Garland, MD

Martha C. Sanchez, MD

Gerard J. Nau, MD, PhD

Jerome M. Larkin, MD

Vacunas para viajeros adultos: ¿cuándo y por qué?

La utilidad de una consulta antes de realizar un viaje va mucho más allá de las vacunaciones que son obligatorias para entrar en algunos países. Un viaje puede ser una experiencia sanitaria crucial en la vida de un viajero. A menudo es un punto de contacto para poder valorar el bienestar de una persona y su capacidad para embarcarse en el viaje; está claro que no se trata «solamente de unas inyecciones». Los viajes siguen aumentando de forma sustancial; cada vez es mayor el número de personas de todas las edades con enfermedades iniciales o un trastorno inmunitario subyacente muy diferentes que viajan a lugares remotos por negocios, placer o visitas planificadas e imprevistas a familiares lejanos para poder reunirse con sus más allegados, e incluso en ocasiones para enterrarlos. Ya sea por motivos profesionales o solo por diversión, los viajeros pueden planificar desplazamientos con un riesgo de paludismo inesperadamente alto o con la necesidad de vacunarse contra la fiebre amarilla, lo que puede suponer *per se* un riesgo para las personas mayores. A menudo, las explicaciones y la orientación de un experto pueden facilitar y condicionar los preparativos y la profilaxis. Otras posibles exposiciones infecciosas pueden variar en función del itinerario de viaje, las actividades probables durante el viaje, la salud subyacente y las vacunaciones anteriores. La consulta previa constituye un momento óptimo para asegurarse de que se mantienen al día las vacunaciones sistemáticas, especialmente si los riesgos infecciosos pueden aumentar durante el viaje (p. ej., difteria, sarampión y varicela). Además, la administración preventiva de dosis antitetánicas de refuerzo puede evitar la necesidad de que el viajero tenga que acudir al médico para obtener una dosis antitetánica de recuerdo en el momento de sufrir una lesión. La Tdpa protege contra la tos ferina, que se extiende en pequeñas epidemias por todo EE. UU., incluso entre los adultos. La gripe es la enfermedad evitable con vacunación más frecuente que puede producirse durante un viaje, y en los trópicos se transmite durante todo el año en vez de seguir una tendencia estacional. A menudo es importante que los viajeros mayores se sometan a una evaluación de su estado cardíaco y movilidad general. Las respuestas inmunitarias pueden menguar; no todas las personas mayores son iguales. Una información concisa y completa debería ayudar a estas personas a comprender la necesidad de reforzar la inmunidad frente a *Streptococcus pneumoniae*, la hepatitis B y el herpes zóster. En este capítulo resumiremos la vacunación de los viajeros adultos de acuerdo con las pautas vigentes. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) pueden suministrar información sobre las vacunaciones sistemáticas para todos los viajeros adultos.^{1,2}

Vacuna contra la hepatitis A

El virus de la hepatitis A es un virus ARN monocatenario positivo sin cubierta, miembro de la familia de los Picornavirus, que se transmite fundamentalmente por vía fecal-oral y por la exposición a alimentos y suministros de agua contaminados. Generalmente produce una respuesta inflamatoria limitada en el hígado que se acompaña de signos y síntomas inespecíficos, como cansancio, náuseas, vómitos o febrícula, pero que en ocasiones puede progresar a hepatitis fulminante e insuficiencia hepática.¹ Cada año infecta aproximadamente a 1,5 millones de personas en todo el mundo, y es una de las enfermedades evitables con vacunación más frecuentes entre los viajeros.² A ser posible, los viajeros deben planificar su vacunación contra la hepatitis A por lo menos 1 mes antes de su viaje. En la práctica existe la posibilidad de vacunarse a última hora, y hay pruebas bastante concluyentes de que la vacuna contra la hepatitis A confiere protección al poco tiempo de recibirla.³ La respuesta inmunitaria del sujeto aumenta en caso de un encuentro agudo con el virus de la hepatitis A durante el viaje. Se cree que esta vacuna, de gran capacidad inmunógena, confiere protección para toda la vida una vez que se ha completado el ciclo primario.⁴

En EE. UU. hay dos vacunas de antígeno de la hepatitis A autorizadas para las personas de más de 12 meses de edad: HAVRIX y VAQTA. HAVRIX se administra a los 0 meses y a los 6-12 meses, y VAQTA, a los 0 meses y los 6-18 meses. Se recomienda vacunar a las personas que viajan a países con una prevalencia media-alta de hepatitis A.

Se detectan concentraciones de anticuerpos protectoras en el 54-62% de los adultos sanos a los 14 días y en > 94% 1 mes después de la vacunación.

Existe una vacuna de virus inactivados combinada contra las hepatitis A y B (Twinrix) para los mayores de 18 años, que se administra en tres dosis a los 0, 1 y 6 meses o, de forma acelerada, a los 0, 7 y 21-30 días, con una dosis de recuerdo a los 12 meses.

Efectos adversos: los efectos secundarios de la vacuna observados con más frecuencia en adultos son el dolor en el lugar de la inyección (56-67%) y la cefalea (14-16%).

Contraindicaciones: no debe administrarse la vacuna contra la hepatitis A a las personas con antecedentes de reacción alérgica grave, como anafilaxia, a cualquiera de sus componentes.

Gestación: no se ha determinado el riesgo para el feto cuando la vacuna se administra durante la gestación; dado que es una vacuna de virus inactivados, se sospecha que es muy bajo.⁵ Si el riesgo de hepatitis A en el lugar de destino es moderado o alto, esto compensa los riesgos de administrar la vacuna contra ella.

Seguridad: la vacuna puede administrarse a pacientes inmunodeprimidos, ya que es de virus inactivados.

Inmunoglobulina contra la hepatitis A: en EE. UU. se dispone de GamaSTAN S/D como medida de protección temporal contra la hepatitis A, con una posología recomendada de 0,1 ml/kg para una duración prevista del viaje de hasta 1 mes, y 0,2 ml/kg para una duración de hasta 2 meses.⁶ Se puede administrar junto con la vacuna contra la hepatitis A a los que van a viajar antes de 2 semanas, y debe administrarse al mismo tiempo en zonas anatómicas alejadas. Raras veces hay que administrarla, debido a la gran capacidad inmunógena de la vacuna contra la hepatitis A, pero se puede considerar su uso en los adultos mayores, las personas inmunodeprimidas y los pacientes con una hepatopatía crónica u otros trastornos médicos crónicos.⁷ Los viajeros pueden recibir la inmunoglobulina contra la hepatitis A si tienen < 12 meses de edad, son alérgicos a algún componente de la vacuna o rechazan la vacuna.

Para la profilaxis posterior a la exposición hay que administrar inmunoglobulina en las 2 semanas inmediatamente posteriores a la exposición.⁶

Vacuna contra la hepatitis B

El virus de la hepatitis B es un virus ADN de la familia Hepadnavirus y es en todo el mundo una causa importante de hepatopatía crónica que puede desembocar en una cirrosis hepática y en un carcinoma hepatocelular. Se cree que las formas de transmisión en los viajeros son el contacto sexual sin protección y la exposición parenteral o mucosa a sangre y líquidos corporales infectados. El hígado es el principal foco de infección, que puede causar un proceso asintomático y sintomático. La infección primaria suele ser autolimitada en los adultos inmunocompetentes y causar una infección crónica en el 5% de los casos, aproximadamente, pero el porcentaje puede ascender al 30-90% en los niños < 5 años.^{1,2}

La consulta previa al viaje es un momento idóneo para ofrecer la vacuna contra la hepatitis B a los adultos que no la han recibido durante la infancia. Esta vacuna se ha incluido en el calendario vacunal de las personas nacidas a partir de 1992. Las personas que viajan a zonas endémicas están expuestas a adquirir la infección, especialmente los profesionales sanitarios, el personal de auxilio en caso de desastres, los receptores de asistencia médica y los que mantienen relaciones sexuales, consumen drogas intravenosas y se hacen tatuajes.

En EE. UU. existen dos vacunas de un solo antígeno contra la hepatitis B: Recombivax HB y Engerix-B. Ambas deben administrarse a los 0, 1 y 6 meses, pero se obtienen respuestas inmunitarias similares con protocolos alternativos de 0, 2 y 4 meses o de 0, 1 y 4 meses. El 30-50% de los adultos sanos presentarán concentraciones de anticuerpos protectoras después de la primera dosis, el 75% tras la segunda dosis y el 90% tras la tercera dosis.

Se puede optar por un protocolo acelerado los días 0, 7 y 21, con una dosis de refuerzo a los 12 meses.³

Una vez completada la serie de vacunación, la vacuna contra la hepatitis B confiere protección durante unos 20 años, y posiblemente durante toda la vida.

Puede que para los viajeros sea más fácil completar una serie protectora contra la infección de la hepatitis B ahora que la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de Heplisav-B (vacuna recombinante [adyuvada] contra la hepatitis B) (dos dosis con un intervalo de 1 mes) para prevenir las infecciones causadas por todos los subtipos conocidos de virus de la hepatitis B en los adultos mayores de 18 años.⁵ Existe una vacuna de virus inactivados combinada contra las hepatitis A y B (Twinrix) para los mayores de 18 años que se administra a los 0, 1 y 6 meses, o de forma acelerada a los 0, 7, 21-30 días con una dosis de recuerdo a los 12 meses.

Efectos adversos: el efecto secundario observado con más frecuencia es el dolor en el lugar de la inyección en > 10% de los casos. Otras reacciones, como la febrícula, las mialgias y las cefaleas, son poco frecuentes (< 1%).

Contraindicaciones: la vacuna contra la hepatitis B no debe administrarse a personas con antecedentes de reacción alérgica grave (como anafilaxia) a la levadura o cualquier otro componente de la vacuna.

Seguridad: la vacuna puede administrarse a pacientes inmunodeprimidos, ya que es una vacuna de virus inactivados.

Gestación: la vacuna contiene el antígeno de superficie de la hepatitis B no infeccioso, y no existe ningún riesgo conocido para el feto en desarrollo.

Profilaxis posterior a la exposición: se puede administrar inmunoglobulina contra la hepatitis B junto con las vacunas contra la hepatitis B en los pacientes que han estado muy expuestos a sangre o líquidos corporales infectados durante las 24 h inmediatamente posteriores a la exposición.⁴

Vacuna antitifoidea

Las personas que viajan fuera de EE. UU., Europa occidental, Australia y Nueva Zelanda, y países ricos asiáticos, como Hong Kong, Japón y Singapur, están expuestos a la fiebre tifoidea, el trastorno clínico causado por *Salmonella enterica* serotipo Typhi (*S. enterica* serovar Typhi). *S. enterica* serotipo Paratyphi tipos A, B y C puede causar también un trastorno parecido. En conjunto, causan fiebres entéricas; la enfermedad se contagia por la transmisión fecal-oral de las bacterias. Tras su ingestión, las bacterias se replican dentro del intestino y después se produce una diseminación sistémica, durante la cual los hemocultivos pueden ser positivos en el 60-80% de los pacientes.¹ Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se caracteriza por un cuadro de comienzo insidioso consistente en cansancio y fiebre, junto con malestar, cefaleas y anorexia.²

S. enterica serotipo Typhi y *S. enterica* serotipo Paratyphi son bacterias de distribución mundial, pero se encuentran sobre todo en los países en vías de desarrollo.^{1,3} Alcanzan su máxima prevalencia en el sur y el sudeste asiáticos, especialmente entre los niños: la incidencia puede ascender a 30 casos por 1.000 personas/año.³ En conjunto, estas infecciones provocan aproximadamente el 1% de todas las muertes por fiebre entérica en todo el mundo.³

La progresión continua y la expansión geográfica de la resistencia a los antibióticos han complicado el tratamiento de la fiebre tifoidea. La mortalidad se acerca al 26% si se combate con antimicrobianos eficaces, pero la aparición de resistencias ha complicado el tratamiento estándar con trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina e incluso fluoroquinolonas.³ También están aumentando los informes de cepas de *S. enterica* serotipo Typhi que poseen betalactamasas de amplio espectro.³ Debido a estos inconvenientes, la azitromicina se ha convertido en el antibiótico recomendado para tratar la diarrea grave de los viajeros.

La prevención es la mejor estrategia para proteger a los viajeros contra la fiebre tifoidea. Además de adoptar precauciones con el agua y la comida, se han autorizado dos vacunas para prevenir esta enfermedad. Se recomienda la vacunación a todos los viajeros que puedan estar expuestos a *S. enterica* serotipo Typhi, especialmente los que experimentan una exposición prolongada a comidas y bebidas posiblemente contaminadas.² Por el contrario, no se recomienda la vacunación antitifoidea sistemática a las personas que residen en EE. UU. y no viajan al exterior. No obstante, se recomienda la vacunación a los familiares de los portadores de *S. enterica* serotipo Typhi o los trabajadores de laboratorio con riesgo de exposición.

Una de las vacunas antitifoideas es Ty21a, una vacuna oral que contiene un derivado vivo atenuado de la cepa Ty21 de *S. enterica* serotipo Typhi. En EE. UU. se comercializa en forma de envases alveolados con cuatro dosis que

deben conservarse en el refrigerador hasta el momento de su uso. Su administración es bastante compleja; hay que tomar una cápsula por vía oral 1 h antes de una comida en días alternos hasta completar las cuatro dosis.^{2,4} Está autorizado el uso de esta vacuna para las personas mayores de 6 años. En países endémicos se han llevado a cabo estudios clínicos para evaluar un protocolo de tres dosis de Ty21a. Esos estudios demostraron que se obtenía una protección del 60%, aproximadamente.^{2,4} Si existe riesgo de reexposición, se recomienda repetir el régimen de cuatro dosis cada 5 años. Dado que es una vacuna de microorganismos vivos, está contraindicada en personas inmunodeprimidas y mujeres gestantes.² Debe evitarse igualmente en personas con un proceso febril agudo o gastroenteritis.² Por otra parte, los antibióticos pueden limitar la eficacia de Ty21a. Por consiguiente, la administración debe empezar al menos 3 días después de la última dosis de antibiótico y terminar como mínimo 3 días antes de iniciar la antibioterapia.

La otra opción para prevenir la fiebre tifoidea es una vacuna parenteral de microorganismos inactivados que contiene el polisacárido capsular Vi de las bacterias. Este producto se administra en forma de una sola inyección intramuscular del polisacárido. Tiene la ventaja de que su uso está autorizado en las personas mayores de 2 años, aunque no se conoce bien su eficacia en el grupo de 2-4 años.² Dependiendo del estudio, esta vacuna muestra una eficacia del 60-80%, y se recomienda volver a administrarla cada 2 años.^{2,4} No se necesitan tantas precauciones con este preparado, aunque se desconoce su actividad y seguridad en los pacientes inmunodeprimidos o durante la gestación.²

Existe un interés enorme por mejorar la vacunación antitifoidea, ya que las vacunas existentes tienen una eficacia inferior al 100% y pueden verse superadas por un inóculo importante de *S. enterica* serotipo Typhi.² Por otra parte, no se recomienda utilizar ninguna de esas vacunas en los niños menores de 2 años, debido fundamentalmente a la carencia de datos al respecto. Sin embargo, se está desarrollando una nueva generación de vacunas conjugadas, en las que el polisacárido Vi va unido a una proteína inmunógena, como el toxoide tetánico, el toxoide diftérico o una exoproteína recombinante de *Pseudomonas aeruginosa*.³ Los estudios iniciales parecen indicar que esas vacunas son cuando menos tan eficaces como las existentes y demuestran actividad en los niños menores de 2 años.^{3,4} En Australia existe una vacuna combinada contra la hepatitis A/fiebre tifoidea.

Vacuna contra la fiebre amarilla

Microorganismo patógeno y transmisión: la fiebre amarilla es una virosis transmitida por mosquitos. Se distribuye por muchos países africanos y sudamericanos. La versión *online* del libro *CDC Health Information for International Travel* incluye una lista de esos países.¹ El mosquito vector de la especie *Aedes* que porta el virus de la fiebre amarilla no vive en altitudes elevadas. En algunos países se observa una considerable variación regional en el riesgo de adquisición de la fiebre amarilla, y es elevado en las zonas bajas y nulo en las altitudes elevadas.

Epidemiología: en todo el mundo se producen unos 200.000 casos y aproximadamente 30.000 muertes cada año. Se desconoce el número exacto de casos y de muertes, ya que la mayoría de los casos se producen en zonas del mundo que son fundamentalmente rurales y en las que no disponen de medios para establecer un diagnóstico exacto, además de tener unos sistemas de vigilancia e información inadecuados.

Enfermedad clínica: en la mayoría de los casos, la fiebre amarilla es asintomática; no obstante, el trastorno sintomático puede ser muy grave y en muchos casos mortal. La infección por el virus de la fiebre amarilla tiene un período de incubación de 3-6 días, aproximadamente. Los síntomas sistémicos consisten en fiebre, cefalea, fotofobia, mialgia, artralgias, anorexia, dolor abdominal, vómitos, ictericia, complicaciones hemorrágicas e insuficiencia multiorgánica. Algunos pacientes manifiestan leucopenia durante la primera semana de la enfermedad y leucocitosis durante la segunda. Puede producirse una discrasia sanguínea, con un aumento de las concentraciones de protrombina y tromboplastina parcial y una disminución del número de plaquetas. En los pacientes con fiebre amarilla grave, la mortalidad alcanza el 25-50%, aproximadamente.

No existe ningún tratamiento específico para las infecciones por el virus de la fiebre amarilla, y el tratamiento consiste exclusivamente en medidas de apoyo.

Riesgo para los viajeros: entre 1970 y 2015 se comunicaron 10 casos de fiebre amarilla en viajeros no vacunados procedentes de EE. UU. y Europa; cinco de ellos habían viajado a África occidental y los otros cinco a Sudamérica. Ocho de esos viajeros fallecieron.² La falta de datos sobre personas afectadas en una zona determinada no significa que no haya riesgo de adquirir la fiebre amarilla en esa zona, ya que los mecanismos de información pueden ser muy pobres. Se calcula que, para una estancia de 2 semanas, el riesgo de adquirir la fiebre amarilla en África occidental es de 50 casos por cada 100.000 habitantes, con unas 10 muertes, aproximadamente, mientras que para las personas que viajan a Sudamérica es de cinco casos por cada 100.000 habitantes, con una muerte.

Prevención: se puede reducir el riesgo de adquisición utilizando repelentes (N,N-dietil-m-toluamida o N,N-dietil-3 metil-benzamida [DEET], o

picaridina) en la piel y un insecticida (permetrina) en la ropa, y limitando la exposición a los mosquitos. Existe además una vacuna eficaz contra la fiebre amarilla.

Vacuna: la vacuna contra la fiebre amarilla (YF-VAX) es una vacuna de virus vivos atenuados y se administra en una dosis única en un centro debidamente autorizado. Una vez reconstituida la vacuna, hay que utilizarla en el plazo de 1 h o desecharla. Es necesario registrar la vacunación en el International Certificate of Vaccination or Prophylaxis (ICVP), comúnmente conocido como «tarjeta amarilla». El certificado de vacunación tiene validez desde 10 días después de la fecha de vacunación. Por consiguiente, es necesario vacunarse al menos 10 días antes de entrar en un país en el que sea obligatoria la vacunación contra la fiebre amarilla. Actualmente, los CDC y la OMS reconocen que solo hay que vacunarse contra la fiebre amarilla una vez en la vida. En la página web de los CDC puede encontrarse una lista de los centros estadounidenses autorizados para vacunar contra la fiebre amarilla.³ Sin embargo, en estos momentos no se puede obtener la vacuna YF-VAX; se espera que se pueda disponer de la misma a finales de 2018. Actualmente, en algunas clínicas designadas se puede disponer de otra vacuna de virus vivos atenuados contra la fiebre amarilla a través de un proceso Expanded Access to Investigational New Drug.⁴

Eficacia: no se han llevado a cabo estudios en seres humanos para determinar los correlatos de protección de la vacuna. Se desconoce la eficacia de esta vacuna; no obstante, disponemos de datos de observación que demuestran que confiere protección humana. El 80-100% de los vacunados produjeron anticuerpos neutralizantes 10 días después de la vacunación. Se han publicado cinco casos de sujetos vacunados que sufrieron la fiebre amarilla; no obstante, ignoramos si fueron vacunados correctamente o si la vacuna se manipuló adecuadamente.

En el 80% de los sujetos sanos se puede demostrar la duración prolongada de la inmunidad después de 40 años, en forma de títulos elevados.⁵ Los anticuerpos neutralizantes disminuyen más rápidamente en las personas con infección por el VIH, y se puede considerar la opción de la revacunación al cabo de 10 años.

La vacuna contra la fiebre amarilla es una vacuna de virus vivos, pero puede administrarse junto con otras vacunas de virus vivos, como las vacunas contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis (SRP), contra la varicela y contra el herpes zóster, o con un intervalo de 30 días. También es aceptable el uso simultáneo de la vacuna contra la fiebre amarilla y la vacuna antitifoidea oral.

Efectos secundarios adversos: se han observado cefaleas, fiebre, mialgias, malestar y escalofríos en el 11-33% de los vacunados, aproximadamente. Los síntomas suelen ser leves. Trastorno neurológico asociado a la vacuna contra la fiebre amarilla (TNA-VFA): una complicación adversa grave, pero pocas veces mortal, que consiste en meningoencefalitis, encefalomiелitis diseminada aguda, parálisis bulbar y síndrome de Guillain-Barré. Se calcula que se

producen 0,4-0,8 casos de TNA-VFA por cada 100.000 dosis distribuidas. Las tasas son mayores entre las personas ≥ 60 años: 1,6 casos por cada 100.000 entre las personas de 60-69 años y aproximadamente 1,1-2,3 casos por cada 100.000 entre las personas ≥ 70 años.⁶ La enfermedad viscerótropa asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla (EVA-VFA) es otra complicación grave. Este síndrome simula la fiebre amarilla adquirida de forma natural y tiene una mortalidad del 65%, aproximadamente. Los pacientes suelen manifestar síntomas inespecíficos, como cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, malestar y mialgias, 1 semana después de la vacunación, y esto puede progresar a un cuadro más grave. Se calcula que el riesgo de sufrir una enfermedad viscerótropa asociada a la fiebre amarilla es de 0,3-0,4 casos por cada 100.000 dosis distribuidas. Las tasas son superiores entre las personas mayores de 60 años: 1-1,1 casos por cada 100.000 entre las personas de 60-69 años y 2,3-3,2 casos por cada 100.000 entre las personas ≥ 70 años.⁶ La edad avanzada y los antecedentes de timopatía o timectomía son dos factores de riesgo específicos en relación con el desarrollo de EVA-VFA.

Gestación: no disponemos de datos que demuestren si las mujeres gestantes están más expuestas a sufrir la fiebre amarilla. Los datos sobre brotes no parecen indicar un mayor riesgo de enfermedad más grave. No se ha investigado la vacunación durante la gestación en un estudio prospectivo de gran envergadura. Durante la gestación solo se debe administrar la vacuna contra la fiebre amarilla si es totalmente necesario y el riesgo de adquirir la enfermedad en el lugar de destino compensa los posibles riesgos desconocidos de esta vacuna de virus vivos. Por otra parte, la seroconversión tras la vacunación es menor en las mujeres gestantes (38,6%) que en las no gestantes (81,5%); por ello, se debe considerar la posibilidad de efectuar pruebas serológicas para confirmar la seroconversión.

Uso de la vacuna contra la fiebre amarilla: las personas que trabajan en laboratorios pueden quedar expuestos a la fiebre amarilla o a su vacuna, y las que viajan a zonas con fiebre amarilla endémica son candidatas para la vacunación.

Vacunación de viajeros: en algunos países se exige la vacunación contra la fiebre amarilla para poder entrar en ellos. Cada país establece los requisitos de entrada con el objeto de prevenir la importación y la transmisión del virus de la fiebre amarilla. Los viajeros deben cumplir esos requisitos. En algunos países se exige la vacunación de los viajeros procedentes de todos los países, mientras que en otros se exige únicamente la vacunación de los viajeros que proceden de algún país con riesgo de transmisión de la fiebre amarilla, aunque solo hayan estado en tránsito. Se recomienda vacunarse contra la fiebre amarilla a los viajeros que corren riesgo de adquirir la fiebre amarilla en función de su destino específico, de la época del año, de la exposición a brotes y de planes inciertos de viaje a zonas de riesgo. Los CDC y la OMS reconocen actualmente que solo se necesita una dosis de vacuna contra la fiebre amarilla para toda la vida.

Dado que es una vacuna de virus vivos y puede producir efectos

secundarios graves, hay que sopesar seriamente los riesgos y las ventajas antes de vacunar a un paciente contra la fiebre amarilla. Los viajeros que entran en un país que exige la vacuna contra la fiebre amarilla y no la han recibido pueden permanecer en cuarentena hasta durante 6 días. Un profesional médico puede eximir de la vacunación contra la fiebre amarilla a determinados viajeros en los que supuestamente está contraindicada la vacuna contra la fiebre amarilla. Es necesario registrar y demostrar la contraindicación médica en el ICVP. El profesional médico debe informar al viajero de que corre más riesgo de sufrir la infección de la fiebre amarilla debido a no estar vacunado. El país de destino puede aceptar o no la exención médica.

Contraindicaciones para la vacuna contra la fiebre amarilla

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna.
- Hipersensibilidad al huevo o a los derivados del huevo (la alergia a las plumas no contraindica la vacuna; en general, cualquier persona que pueda comer huevos o derivados puede recibir la vacuna).
- Lactantes < 6 meses de edad.
- Mujeres en período de lactancia.
- Personas a las que han extirpado el timo o que padecen timopatías con anomalías inmunitarias, como timoma o miastenia grave.
- Sida/VIH, incluidas las personas con un recuento de CD4 inferior a 200.
- Personas con inmunodeficiencia confirmada.
- Personas sometidas a tratamiento inmunodepresor o inmunomodulador.

Precauciones: la vacuna contra la fiebre amarilla puede administrarse con total seguridad a los lactantes a partir de los 9 meses y, por lo general, no debe administrarse a lactantes de menos de 6 meses de vida.

Infección por el VIH: los datos sobre la respuesta inmunitaria a la vacuna son muy escasos, pero demuestran una capacidad inmunógena consistente en las personas infectadas por el VIH con recuentos de CD4 < 200 células/mm³. Nosotros consideramos con mucho cuidado la posibilidad de administrar la vacuna en caso de riesgo y analizamos cada caso por separado. Las personas asintomáticas infectadas por el VIH y con una inmunodepresión moderada (CD4, 200-499/mm³) deberían poder recibir la vacuna.

Personas mayores: la tasa global de efectos adversos graves entre las personas mayores de 60 años es de 8,3 por cada 100.000 dosis, aproximadamente, mientras que entre los vacunados de menor edad es de 4,7 efectos adversos por cada 100.000 dosis. Si una persona ≥ 60 años tiene que viajar a una zona endémica, hay que sopesar los riesgos y las ventajas de la

vacunación.

Vacuna antimeningocócica

La infección por *Neisseria meningitidis* constituye una preocupación para las personas que viajan a determinadas partes del mundo, especialmente al denominado «cinturón de la meningitis» del África subsahariana, que recorre el continente desde Senegal, Gambia, Guinea-Bissau y Guinea, por el oeste, hasta Sudán, Sudán del Sur, Eritrea, Etiopía y el noroeste de Kenia, por el este. Abarca también algunas partes de Mauritania, Mali, Burkina Faso, Costa de Marfil, Ghana, Togo, Benín, Nigeria, Níger, Camerún, Chad, República Centroafricana, República Democrática del Congo y Uganda. La exposición al meningococo es también motivo de preocupación en Mozambique y Namibia, que, aunque no se encuentran en el «cinturón de meningitis», sufren brotes de la enfermedad con una frecuencia que debería preocupar a los viajeros. Se recomienda la vacunación antimeningocócica a todas las personas que viajen a esos países. También se consideran «de riesgo» algunos países cercanos, así como zonas de los países citados anteriormente que no están incluidas dentro del propio cinturón, y conviene que se vacunen los viajeros que tienen previsto mantener un contacto prolongado con la población local y todo el personal sanitario.^{1,2} Además, como consecuencia de una serie de brotes, desde 2002 se obliga a aportar alguna prueba de vacunación antimeningocócica para poder entrar en Arabia Saudí a todas las personas que viajan a La Meca (Arabia Saudí) para las peregrinaciones anuales de Hajj y Umrah. Desde que se ha puesto en marcha esta medida, no se han producido más brotes. Por último, en otras partes del mundo se producen brotes infrecuentes, con las consiguientes recomendaciones provisionales para que los viajeros que acuden a esos lugares se vacunen.³

En los seres humanos, las infecciones por *N. meningitidis* pueden causar diferentes presentaciones clínicas, desde un estado de portador asintomático hasta un cuadro de meningitis clínica grave que puede poner en peligro la vida del paciente. Cuando produce un cuadro clínico, *N. meningitidis* se manifiesta en forma de meningitis en más del 50% los casos. La transmisión bacteriana de persona a persona se produce por un contacto personal muy estrecho con las secreciones respiratorias o la saliva de las personas infectadas. Existen seis serogrupos principales asociados a la enfermedad humana: A, B, C, X, Y y W. El serogrupo A es el más frecuente en el cinturón de la meningitis, aunque también se observan otros serogrupos. *N. meningitidis* es una bacteria de distribución mundial, con alguna variación regional de los serotipos, y en un momento dado el 5-10% de la población puede ser portadora del microorganismo. La enfermedad invasora es poco frecuente en las zonas no epidémicas, con una incidencia de 0,5-10 casos por cada 100.000 habitantes, pero en la región epidémica del cinturón de la meningitis pueden producirse hasta 1.000 casos infecciosos por cada 100.000 habitantes, especialmente durante la estación seca entre diciembre y junio. También es muy alta la incidencia entre los peregrinos a Hajj, unos 25 casos

por 100.000, aproximadamente.⁵ A pesar de estas tasas tan elevadas en las poblaciones locales, la incidencia de la enfermedad meningocócica entre los viajeros es muy inferior a la de la mayoría de las demás enfermedades evitables con vacunación; no obstante, debido a su elevada morbilidad y mortalidad, la enfermedad meningocócica constituye un aspecto importante que deben considerar los viajeros.

Vacunas disponibles: en EE. UU. y otros países existen varias vacunas antimeningocócicas para los viajeros. Dado que en el cinturón de la meningitis la mayoría de los casos se deben a los serotipos A, C y W, se recomienda la vacunación cuadrivalente contra A, C, Y y W de todas las personas que viajan a esa región. Aunque existen vacunas de base proteínica contra el serotipo B (en EE. UU., MenB-4C [Bexsero] y MenB-FHbp [Trumenb]), no se recomiendan para los viajeros, ya que la mayoría de los casos por el serotipo B se producen en brotes aislados dentro de EE. UU. y Europa occidental y no se considera que los viajeros corran riesgo de sufrir esta enfermedad al viajar. En todo el mundo existen también varias vacunas monovalentes y bivalentes, pero no se recomiendan habitualmente a los viajeros y se utilizan fundamentalmente durante los brotes.

Se han obtenido vacunas cuadrivalentes conjugadas y de polisacáridos contra los serotipos A, C, Y y W, pero los fabricantes de la vacuna cuadrivalente de polisacáridos más utilizada (MPSV4, o Menomune) han dejado de producirla, y ya no se puede conseguir desde agosto de 2017. Aunque en algunos países existen todavía vacunas de polisacárido, las recomendaciones para los viajeros se han decantado en gran medida por las vacunas conjugadas. En EE. UU. solo se comercializan vacunas conjugadas, que tienen la ventaja de inducir memoria inmunitaria (generalmente solo se recomienda la revacunación cada 5 años en los adultos), reducir el estado de portador nasofaríngeo y, por consiguiente, interrumpir la transmisión y conferir protección a la población.⁴ Por el contrario, aunque son bien toleradas y protegen al 85-100% de los vacunados, las vacunas de polisacárido son comparativamente de menor duración y demuestran hiporreactividad con la vacunación repetida, especialmente contra el serogrupo C, y no previenen con tanta eficacia el estado de portador nasofaríngeo.⁵

Actualmente, en EE. UU. existen dos vacunas cuadrivalentes conjugadas: MenACWY-D (Menactra) y MenACWY-CRM (Menveo). Otros países, como Australia, Canadá y el Reino Unido, disponen también de ACWY-TT (Nimenrix). Estas vacunas están autorizadas para adultos de hasta 51 años, aunque la mayoría de las autoridades aconsejan utilizarlas fuera de indicación en las personas mayores de 55 años, ya que, tras la retirada de MPSV4, no existe actualmente ninguna vacuna autorizada para ese grupo de edades.

Con la vacuna cuadrivalente conjugada se desarrollan anticuerpos protectores contra los cuatro serogrupos 10-14 días después de la vacunación, y se calcula que se obtiene una protección del 90-95%. La protección dura

menos en los niños menores de 5 años, pero se considera generalmente que alcanza los 5 años en los adultos. En la mayoría de las recomendaciones se aconseja a las personas que viajan frecuentemente a regiones epidémicas que se revacunen cada 5 años, aunque en Arabia Saudí se exige la vacunación en los últimos 3 años para acudir al Hajj.^{3,5}

Consideraciones: se ha comprobado que es totalmente seguro administrar las vacunas antimeningocócicas con todas las demás vacunas. En estudios sobre la vacuna cuadrivalente conjugada MenACWY-D (Menactra) más la vacuna antineumocócica conjugada VNC13 (Pneumovax) se observó una reducción de las concentraciones de anticuerpos antineumocócicos, aunque se consideró que los valores estaban todavía dentro de los intervalos de protección. No obstante, teniendo en cuenta estos datos, los CDC estadounidenses han recomendado la posibilidad de esperar al menos 4 semanas tras la administración de VNC13 antes de administrar la vacuna MenACWY-D a los niños. No se ha observado ese mismo efecto con MenACWY-CRM. No se ha registrado ninguna otra interacción por la coadministración de las vacunas (CDC).

Contraindicaciones y efectos adversos: las vacunas antimeningocócicas conjugadas han mostrado un perfil de seguridad excelente con millones de dosis administradas en todo el mundo. Las reacciones adversas son infrecuentes y generalmente leves, en la mayoría de los casos eritema y sensibilidad en el lugar de la inyección. También se puede observar cefalea, fiebre y mareos tras la vacunación. Se han publicado algunos casos de síndrome de Guillain-Barré, pero los datos procedentes de EE. UU. y Canadá no parecen indicar un mayor riesgo.⁴ Estas vacunas se han estudiado exhaustivamente también durante la gestación, aunque el Vaccine Adverse Event Reporting System norteamericano no ha identificado problemas de seguridad importantes para la madre ni el feto, y no se considera que la gestación ni la lactación contraindiquen la vacunación.⁴

Tampoco se considera que la inmunodepresión contraindique la vacunación. Más bien, según las directrices vigentes en EE. UU. (CDC), todas las personas con antecedentes de esplenectomía, VIH o deficiencia del complemento deberían recibir la vacuna antimeningocócica con independencia de sus planes de viaje.⁶

Otras estrategias para la profilaxis: se recomienda administrar antibióticos profilácticos a las personas que estén en contacto directo con pacientes con una enfermedad meningocócica invasora confirmada, incluidos los familiares y cualquier persona que haya estado expuesta a las secreciones orales del paciente durante los 7 días precedentes. Para la profilaxis posterior a la exposición se pueden emplear diferentes antibióticos, como el ciprofloxacino, 500 mg en una sola dosis; la ceftriaxona, 250 mg i.m. en una sola dosis; la rifampicina, 600 mg por vía oral dos veces al día durante 2 días, o la azitromicina, 500 mg por vía oral en una sola dosis. Dada la existencia de algunos patrones de resistencia regional, dependiendo de la zona geográfica de adquisición podemos decantarnos por un régimen o por otro. Además, a

la hora de elegir un régimen profiláctico hay que tener en cuenta las posibles alergias a antibióticos, las interacciones con otros fármacos que esté tomando el paciente, otras circunstancias (como la gestación) y los perfiles de efectos secundarios. Sin embargo, en términos generales no se deben prescribir antibióticos profilácticos contra la exposición meningocócica a las personas que viajan, a menos que se sepa que han estado expuestas a las secreciones orales de un sujeto con una enfermedad neumocócica invasora.

Vacuna anticolérica

El cólera es un trastorno diarreico grave y potencialmente mortal, causado por la infección por la bacteria gramnegativa *Vibrio cholera*; se caracteriza por la aparición repentina de una diarrea acuosa muy intensa (más de 3 l expulsados en 24 h) que puede conducir a una deshidratación muy rápida que pone en peligro la vida del paciente.¹

Vaxchora, CBD 103-HGR liofilizado, es una vacuna anticolérica de microorganismos vivos atenuados, oral y en monodosis que fue autorizada por la FDA en 2016 para la prevención del cólera causado por el serogrupo O1 de *V. cholerae*, la cepa circulante más frecuente que hay que considerar en las personas adultas que viajan a zonas con infección colérica.² Es la única vacuna anticolérica autorizada que se puede usar en EE. UU. Entre las medidas de protección personal cabe destacar las precauciones con el agua y los alimentos, y un correcto saneamiento e higiene personal. Estas son las estrategias primarias para prevenir el cólera. La vacuna anticolérica de bacterias vivas oral es bastante eficaz: se calcula que reduce los síntomas diarreicos graves a un nivel de protección del 90% a los 10 días de la vacunación y del 80% a los 3 meses de la vacunación. La vacuna induce una respuesta humoral vibriocida, que es el mejor correlato disponible de protección contra la infección colérica. No se ha observado ningún efecto adverso grave relacionado con la vacuna.

La vacuna se emplea cuando hay que viajar a zonas de transmisión activa del cólera, definidas como un estado, provincia u otra subdivisión administrativa dentro de un país con cólera endémica o epidémica causado por cólera toxígeno O1, y comprende las zonas en las que haya habido actividad colérica durante el último año y que sean propensas a epidemias de cólera recurrentes. No comprende las zonas en las que solo se han comunicado casos infrecuentes, importados o esporádicos, y no se recomienda de forma sistemática en las personas que no visitan zonas endémicas activas. Evidentemente, conviene que los equipos de ayuda que acuden a auxiliar a las víctimas del cólera se vacunen. También deben vacunarse otras personas que visitan zonas activas y permanecen en ellas durante un tiempo considerable.

Consideraciones: no debe administrarse la vacuna anticolérica a los pacientes que hayan recibido antibióticos orales o parenterales durante los últimos 14 días, ya que los antibióticos pueden actuar contra la cepa vacunal. Se ignora cuánto tiempo tiene que permanecer una persona sin tomar antibióticos antes de poder recibir la vacuna: el período depende de la actividad antimicrobiana y la vida media del antibiótico o los antibióticos. En algunas circunstancias clínicas puede ser aceptable un período inferior a 14 días entre la interrupción de la antibioterapia y la administración de la vacuna anticolérica si no se puede evitar el desplazamiento antes de que hayan transcurrido 14 días desde el final de la antibioterapia.

Contraindicaciones

Alergia: la vacuna anticolérica no debe administrarse a las personas con antecedentes de reacción alérgica grave (como anafilaxia) a cualquiera de los componentes de esta vacuna o de cualquier otra vacuna anticolérica.³

Edad: solo disponemos de datos relativos a personas de 18-65 años.

Gestación: no disponemos de datos al respecto: la vacuna no se absorbe por vía sistémica. No parece que la exposición materna a la vacuna implique una exposición del feto o del lactante a ella; no obstante, la cepa vacunal puede aparecer en las heces durante más de 7 días después de la vacunación y, en teoría, podría transmitirse al lactante durante el parto vaginal.

Anfitriones afectados: no hay datos sobre el uso de la vacuna en anfitriones afectados. En un estudio de personas infectadas por el VIH realizado en Mali se comprobó que la seroconversión vibriocida era algo menor entre los participantes infectados por el VIH que entre los que no lo estaban. No se observan diferencias en los efectos adversos.

Propagación y transmisión: la cepa bacteriana de esta vacuna de microorganismos vivos atenuados oral puede dispersarse a través de las heces y, en teoría, transmitirse a los contactos próximos. La cepa vacunal de un preparado que existía anteriormente se cultivó en las heces de más del 11% de los vacunados 7 días después de que hubieran recibido ese producto. En ninguno de los cultivos de heces de los contactos familiares de las personas vacunadas con el producto utilizado actualmente se aisló la cepa vacunal. En menos del 1% de los casos se aisló en cultivos fecales 5 días después de la vacunación con el producto utilizado anteriormente.

Sin embargo, no se realizó ningún seguimiento de una posible transmisión tardía, que podría haber pasado desapercibida. Este podría ser el caso, lo que explicaría que el 3,7% de los contactos familiares de los vacunados experimentaran una seroconversión 9 o 28 días después de la vacunación.

Fuera de EE. UU. se utilizan las siguientes vacunas anticoléricas Dukoral, Shanchol y Euvichol.

Dukoral es una vacuna oral de células muertas enteras que confiere también protección limitada contra la infección por *E. coli* enterotoxígeno además del cólera, y se ha utilizado en Canadá y muchos otros países durante más de 10 años.

Shanchol y **Euvichol** son otras vacunas orales de células muertas enteras que han obtenido la autorización previa y que la OMS está reservando junto con Dukoral para usarlas en caso de emergencia.

Posología de Vaxchora³

Vaxchora se administra en una sola dosis oral, 10 días antes del viaje como mínimo. La protección dura 3 meses y en estos momentos no existe ninguna recomendación en cuanto a la dosis de recuerdo. La persona no debe comer ni beber 1 h antes y 1 h después de que se le administre la vacuna. No debe

administrarse menos de 2 semanas después de haber usado algún antibiótico. Debe administrarse al menos 10 días antes de la profilaxis antipalúdica con cloroquina. Hay que administrarla en la clínica para garantizar el tiempo correcto para la reconstitución del producto, reconstituir el componente tamponador antes de mezclarlo con el componente activo de la vacuna y confirmar su ingestión durante los 15 min posteriores a la reconstitución. La reconstitución debe completarse durante los 15 min inmediatamente posteriores a la extracción del frigorífico. Hay que vaciar el paquete del componente tamponador en 10 ml de agua embotellada purificada, fría o a la temperatura ambiente (se observa efervescencia) y agitar hasta que se disuelva. A continuación, hay que vaciar el componente activo en el recipiente con la solución tamponadora y agitar durante 30 s hasta que el componente activo se disperse formando una suspensión turbia. Después, el receptor puede beberse todo de golpe antes de que hayan pasado 15 min desde la reconstitución. Los residuos que queden pueden desecharse.⁴

Reacciones adversas: la vacuna oral contra el cólera se tolera bien. El 3,9% de los vacunados de un estudio experimentaron diarrea. Otros efectos adversos observados con poca frecuencia son cansancio, cefaleas y dolor abdominal.

Vacuna contra la encefalitis japonesa

La encefalitis japonesa (EJ) está causada por un *Flavivirus* estrechamente relacionado con el virus del Nilo occidental y es transmitida predominantemente por mosquitos *Culex* que pican entre el crepúsculo y el alba. En la naturaleza, el virus de la EJ se mantiene en mosquitos y anfitriones animales, fundamentalmente cerdos y aves acuáticas. Por consiguiente, el riesgo de infección es máximo en zonas rurales agrícolas, pero existe también en zonas urbanas y periurbanas de Asia. La EJ es endémica en la mayor parte de Asia y en zonas del Pacífico occidental, y es una de las causas más frecuentes de encefalitis en Asia. La transmisión tiene carácter estacional en algunas zonas (p. ej., de mayo a septiembre en Asia septentrional y en época de monzones en India y Sudeste asiático), aunque puede aparecer durante todo el año en otras regiones geográficas (p. ej., en Bali, donde abundan los arrozales, los cerdos y las aves). También se han detectado casos de EJ en las islas del estrecho de Torres, en el norte de Queensland (Australia). En el *Yellow Book* de los CDC se puede encontrar información sobre los meses de transmisión en cada país.¹ La infección de EJ es poco frecuente en los turistas; se calcula que el riesgo es de 1:200.000 por cada semana de exposición,² y < 1% de las infecciones producen un cuadro sintomático.¹ No obstante, los casos sintomáticos conllevan una morbilidad importante como consecuencia de la encefalitis aguda y manifiestan una gran variedad de síntomas neurológicos. La mortalidad de los casos sintomáticos puede ascender al 30%. El 30-50% de los que sobreviven a la infección manifiestan alteraciones neurológicas, psicológicas y cognitivas a largo plazo.^{1,2}

Hay que aconsejar a las personas que viajan a zonas de EJ endémica que tomen precauciones contra las picaduras de los mosquitos, especialmente entre el crepúsculo y el alba. También se debe considerar la posibilidad de la vacunación; a la hora de recomendar la vacuna hay que tener en cuenta el riesgo de infección (país, zona urbana o rural, zonas agrícolas, estaciones, actividades al aire libre, duración del viaje y viajes repetidos). Otros factores importantes que hay que considerar son el riesgo elevado de muerte y las secuelas graves a largo plazo como consecuencia de las infecciones sintomáticas, y el coste de las vacunas. Como norma general, el Advisory Committee on Immunization Practices recomienda la vacunación a los viajeros que pretenden pasar un total de ≥ 1 mes en zonas endémicas durante la estación de transmisión. Dado que algunos casos en viajeros estadounidenses se han producido en personas que realizan viajes cortos, puede que la duración del viaje no sea el factor más indicado a la hora de tomar una decisión sobre la vacunación contra la EJ para una persona que viaja a Asia. Esta enfermedad es poco frecuente, pero puede tener consecuencias importantes. Nosotros ofrecemos la vacuna contra la EJ a las personas que van a viajar fuera de zonas urbanas importantes. Las que tienen

previsto volver a Asia se beneficiarán de la vacunación contra el riesgo acumulado. Los que van a permanecer menos de 1 mes deben considerar la posibilidad de vacunarse si van a pasar algún tiempo en zonas rurales; a realizar actividades de alto riesgo (p. ej., tareas agrícolas, actividades deportivas al aire libre); a hospedarse en alojamientos sin mosquiteras en las ventanas o la cama o sin aire acondicionado, o a viajar a zonas de brotes.¹ Se recomienda encarecidamente la vacunación a los emigrantes que tengan previsto vivir en Asia durante más de 6-12 meses, incluso en zonas urbanas, ya que suelen viajar mucho por la región por motivos de trabajo y vacaciones.²

Vacuna:¹ la única vacuna contra la EJ disponible en EE. UU. es Ixiaro, una vacuna de virus inactivados de cultivo de células Vero. En 2009 recibió la autorización para poder usarla en ≥ 17 años, y en mayo de 2013 se amplió la autorización a niños ≥ 2 meses. Para la vacunación primaria se administran dos dosis i.m. en los días 0 y 28, completando este esquema como mínimo 1 semana antes de la partida. Cada dosis es de 0,25 ml en los niños < 3 años y de 0,5 ml en los ≥ 3 años. En los adultos que van a estar expuestos de manera continuada a la EJ se recomienda una dosis de recuerdo 1-2 años después de la dosis primaria. Actualmente disponemos de muy pocas pruebas sobre la necesidad de dosis de recuerdo en las personas < 18 años. Se ha comprobado que un protocolo acelerado (días 0 y 7, con una dosis de recuerdo al cabo de 1 año) confiere una protección excelente, y se ha autorizado su uso de última hora en viajeros que van a zonas de riesgo y tienen entre 18 y 65 años, sopesando siempre el riesgo estacional y las actividades previstas al aire libre.

Reacciones adversas: aproximadamente en el 1% de los vacunados se observan reacciones locales, como dolor e hinchazón. Las reacciones sistémicas pueden consistir en cefalea, mialgias, cansancio y fiebre.

Contraindicaciones: Ixiaro está contraindicada en personas que han experimentado reacciones adversas graves por alguna vacuna contra la EJ o cualquiera de sus componentes (como el sulfato de protamina o el formaldehído). El preparado no contiene conservantes, estabilizantes ni antibióticos. Debido al proceso de fabricación, Ixiaro contiene además albúmina sérica bovina (no más de 100 ng/ml), ADN de la célula anfitriona Vero (no más de 200 pg/ml), metabisulfito sódico (no más de 200 ppm) y proteína de la célula anfitriona (no más de 100 ng/ml). Actualmente no existen datos sobre su seguridad en las mujeres gestantes. En realidad, no se puede definir el riesgo que conlleva la vacunación en la madre y el feto, por lo que esta es una situación poco definida a la hora de tomar una decisión basándose en los posibles riesgos. No debe utilizarse Ixiaro durante la gestación ni la lactancia.

Otras consideraciones:

- En el caso de los viajeros que se han vacunado con la anterior vacuna contra la EJ obtenida a partir de encéfalo de ratón (JE-Vax, Biken), actualmente no existen pruebas suficientes acerca de la efectividad y

la duración de la protección que confiere una sola dosis de recuerdo de Ixiaro. Mientras no dispongamos de más datos, esos viajeros deben recibir dos dosis primarias de Ixiaro.

- En los viajeros adultos a los que no les da tiempo a completar el protocolo primario de dos dosis antes de la partida, se puede considerar la posibilidad de un protocolo acelerado de dos dosis en los días 0 y 7.³
- No está adecuadamente demostrada la respuesta inmunitaria a Ixiaro de los anfitriones inmunodeprimidos.
- Se recomienda la vacunación a las personas que residen en las islas del estrecho de Torres (Australia) y también a las que viajan a la zona para una estancia acumulada total ≥ 30 días durante la estación húmeda (de diciembre a mayo). Son muy pocos los turistas internacionales que viajan a las islas del estrecho de Torres, situadas entre el extremo norte de Queensland y Papúa Nueva Guinea.

Vacunas disponibles fuera de EE. UU.: en Australia y algunos países asiáticos, como Tailandia, Malasia, Hong Kong, Singapur y Filipinas, existe una vacuna de virus vivos atenuados recombinante de células Vero (Imojev).⁴ Su uso está autorizado en personas ≥ 9 meses. Una sola dosis de 0,5 ml por vía subcutánea confiere una protección prolongada en los adultos, pero se recomienda administrar una dosis de recuerdo a las personas de 9 meses a 18 años. Imojev es una vacuna de virus vivos atenuados y, por lo tanto, está contraindicada en las mujeres gestantes, las mujeres en período de lactación y los pacientes inmunodeprimidos. En Australia y Nueva Zelanda, Ixiaro se comercializa bajo el nombre de JEspect. En algunos países se utiliza también una vacuna derivada de encéfalo de ratón, con un perfil de seguridad poco conocido y preocupante, y otras vacunas de virus vivos atenuados.⁴

Vacuna antirrábica

La rabia es una infección neurotrópica mortal causada por un *Lyssavirus* y que se transmite a los seres humanos por mordiscos o arañazos de mamíferos que atraviesan la piel. En contadas ocasiones, la rabia se transmite por inhalación (p. ej., en cuevas infestadas de murciélagos o en laboratorios) o a través del trasplante de un órgano. Tras un período de incubación que suele durar entre 1 semana y varios meses (en ocasiones varios años), la presentación clínica es muy variable, pero suele consistir en dolor y parestesia en la herida, fiebre y encefalopatía grave, que provoca invariablemente la muerte. La rabia es una enfermedad de distribución mundial, con la excepción de la Antártida, y se calcula que causa al menos 55.000 muertes anuales, sobre todo en Asia y África. Pueden infectarse todos los mamíferos, pero los perros son los causantes de ~98% de las infecciones de rabia en los seres humanos, y los murciélagos constituyen reservorios especialmente importantes. Aunque las muertes por rabia son poco frecuentes entre los viajeros, no es infrecuente que sean mordidos o arañados por animales en zonas de rabia endémica. Los niños son los más expuestos a la rabia, ya que suelen sentirse atraídos por los animales y pueden no informar de pequeñas mordeduras. También se defienden peor de las mordeduras de los animales y tienen más probabilidades de sufrir mordeduras graves en zonas de riesgo del cuerpo, especialmente la cabeza y el cuello.

A las personas que viajan a zonas con rabia endémica hay que aconsejarles que eviten el contacto con los mamíferos (especialmente perros y murciélagos), consideren la posibilidad de la vacunación previa a la exposición y, si resultan mordidas, busquen atención médica urgente y soliciten profilaxis posterior a la exposición, incluso si se hubieran vacunado antes de la exposición. Se debe considerar la posibilidad de la vacunación previa a la exposición especialmente en las personas que viajan a zonas con una gran incidencia de rabia o a lugares en los que pueda ser difícil conseguir la profilaxis posterior a la exposición (PPE/tratamiento antirrábico); si prevén que van a mantener contacto con animales (p. ej., veterinarios, personas que trabajan con animales, personas que manipulan murciélagos, espeleólogos), o que tienen previsto ampliar o repetir el viaje a zonas con rabia endémica. Los ciclistas también suelen ser atacados y mordidos por perros. Hay que explicar a los viajeros que, si son mordidos o arañados por un animal, deben lavar concienzudamente la herida o las heridas con jabón, agua y povidona yodada, y buscar tratamiento antirrábico lo antes posible.

Vacunas e inmunoglobulina antirrábica:¹⁻³ en EE. UU. existen dos vacunas antirrábicas de virus inactivados de cultivo celular: 1) la vacuna de células diploides humanas (HDCV) Imovax, y 2) la vacuna purificada de células de embrión de pollo (PCECV) RabAvert. Ambas pueden utilizarse para la vacunación previa a la exposición y la PPE/tratamiento antirrábico, y en la práctica son intercambiables.

Para la *vacunación previa a la exposición*, se administra Imovax o RabAvert en inyecciones i.m. de 0,1 ml en los días 0, 7 y 21 o 28. La vacunación confiere protección a largo plazo y no se recomiendan dosis de refuerzo salvo en las personas con un riesgo muy alto (p. ej., veterinarios, personas que manipulan murciélagos, trabajadores de laboratorio expuestos al virus). Nosotros recomendamos encarecidamente la vacunación antirrábica previa a la exposición en los viajeros que pretenden permanecer mucho tiempo en países de riesgo. Todas las personas que manipulan animales o los aventureros que pueden permanecer en regiones remotas sin fácil acceso a la asistencia médica y un tratamiento antirrábico adecuado en las 24-48 h inmediatamente posteriores a una exposición a la rabia deberían considerar la posibilidad de la vacunación antirrábica previa a la exposición. Uno de los obstáculos para la vacunación antirrábica previa a la exposición es el elevado coste de las vacunas. La vacunación intradérmica con una fracción de la dosis original es más asequible. Actualmente está fuera de indicación en EE. UU., pero se puede considerar esta opción en algunas circunstancias.⁴

Las recomendaciones para la *profilaxis posterior a la exposición* (PPE) dependen de si el viajero ha sido vacunado previamente o no. En los que han completado ya una serie completa de vacunación antirrábica, la PPE consiste en la administración de dos dosis i.m. de 1 ml de vacuna antirrábica en los días 0 y 3, y es innecesaria la inmunoglobulina antirrábica (RIG). En los que no se han vacunado nunca, la PPE consiste en la administración de: 1) RIG (20 UI/kg para la RIG humana, 40 UI/kg para la RIG equina), infiltrada en la herida y sus alrededores tanto como sea posible, y el resto administrado por vía i.m., y 2) cuatro dosis de vacunas antirrábicas en los días 0, 3, 7 y 14. Las personas inmunodeprimidas deben recibir una quinta dosis el día 28.

Si es posible, la PPE debe comenzar lo antes posible (preferiblemente en las primeras 48 h), pero debe administrarse sin importar el tiempo que haya transcurrido desde la mordedura o el arañazo, ya que a veces el período de incubación es muy largo. En los países en vías de desarrollo puede resultar muy difícil acceder a las vacunas antirrábicas, e incluso más difícil a la RIG.⁵ A esto se suma además la escasez mundial de RIG. Si no se dispone de RIG, hay que comenzar la vacunación antirrábica lo antes posible, y administrar la RIG hasta un máximo de 7 días después. A partir del séptimo día del protocolo de vacunación ya no es necesario administrar RIG, ya que se habrán desarrollado los anticuerpos inducidos por la vacuna. A veces, los viajeros tienen que ser evacuados a otro país o regresar a casa para poder recibir una PPE adecuada, lo que conlleva un estrés considerable y altera los planes de viaje. La vacunación previa a la exposición evita la necesidad de tener que recurrir a la RIG, limita la urgencia de la PPE y permite a los viajeros completar la PPE de forma oportuna.

Reacciones adversas: generalmente, las vacunas antirrábicas se toleran bien. Las reacciones locales habituales consisten en dolor, prurito, eritema e hinchazón en el lugar de la inyección. Las reacciones sistémicas pueden consistir en cefalea, mialgias, náuseas, mareos y dolor abdominal. Se

observan reacciones de hipersensibilidad graves en ~5% de los vacunados 2-21 días después de las dosis de recuerdo de HDCV y, a veces, durante la serie primaria.

Contraindicaciones: dado que la rabia produce la muerte, no hay ninguna contraindicación absoluta para el uso de las vacunas o la RIG como parte de la PPE. Si existen antecedentes de hipersensibilidad grave a una vacuna, hay que utilizar otra. En las personas con hipersensibilidad al huevo hay que utilizar HDCV en lugar de PCECV.

Otras consideraciones:

- La gestación no contraindica la PPE.
- La respuesta inmunitaria a las vacunas antirrábicas es menor en las personas inmunodeprimidas, y hay que realizar pruebas serológicas después de la vacunación para confirmar la seroconversión. En estudios previos, todas las personas sanas examinadas 2-4 semanas después de haber completado la profilaxis previa y posterior a la exposición al virus de la rabia demostraron una respuesta humoral significativa frente a ese virus. La mejor prueba para ello es la prueba rápida de inhibición de foco fluorescente (RFFIT), una prueba de neutralización del virus de la rabia que se lleva a cabo en un cultivo celular para determinar las concentraciones de anticuerpos neutralizantes contra ese virus en el suero humano o animal. Se usa la tinción inmunofluorescente de las células infectadas como un indicador de la replicación del virus de la rabia. La RFFIT tarda ~20 h y es muy sensible y específica en manos del personal de laboratorio adecuadamente preparado.
- Si se opta por la vacunación intradérmica, conviene realizar una prueba de serología después de la vacunación al cabo de 3 semanas.
- Dado que la rabia es siempre mortal, se debe completar la serie completa de vacunación PPE, salvo que las reacciones adversas sean muy graves.

Vacunas disponibles fuera de EE. UU.: en el resto del mundo existen diversas vacunas de cultivo celular, y se puede considerar que muchas de ellas son intercambiables con Imovax y RabAvert, como: 1) HDCV (p. ej., Merieux, Rabivac); 2) PCECV (p. ej., Rabipur); 3) vacuna de células Vero purificada (p. ej., Verorab), y 4) vacuna de embrión de pato purificada (p. ej., Lyssavac N). Todavía se utilizan vacunas de tejido nervioso en algunos países, sobre todo en el Sudeste asiático. Estas vacunas son menos eficaces que las de cultivos celulares, requieren inyecciones voluminosas y se asocian a una incidencia elevada de efectos adversos graves, como encefalomiелitis alérgica grave. Hay que advertir a los viajeros que no acepten estas vacunas y busquen PPE en otro lugar.

Vacuna antipoliomielítica

El virus de la poliomielitis es un enterovirus que se transmite generalmente por vía fecal-oral y, con menos frecuencia, por transmisión oral-oral. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o se manifiestan como una gastroenteritis indiferenciada y autolimitadas. Sin embargo, en < 1% de los casos de infección poliomielítica puede producirse una parálisis aguda y florida. En la mayoría de los casos, la parálisis afecta a las piernas, pero también pueden verse afectadas las extremidades superiores, la garganta y el diafragma. Las complicaciones pueden incluir la insuficiencia respiratoria. Dependiendo de las medidas médicas de apoyo disponibles, la mortalidad oscila entre el 2 y el 75%. Los pacientes que se recuperan suelen quedar con algún tipo de secuelas neuromusculares residuales. Los seres humanos no son la única especie afectada, y no existe estado de portador tras la infección inicial. Por este motivo, existe la posibilidad de erradicar la poliomielitis. Desde 1991, la poliomielitis ha quedado erradicada del continente americano, y son muchos los países del resto del mundo que se encuentran actualmente libres de poliomielitis. Siguen produciéndose infecciones de poliomielitis de tipo salvaje en Afganistán, Pakistán y Nigeria. En 2016 se diagnosticaron en total 37 casos por el virus de la poliomielitis natural (VPN) en todo el mundo.

Las infecciones pueden deberse al VPN o al virus de la poliomielitis de origen vacunal (VPV). Este último deriva de la vacuna oral contra el virus de la poliomielitis (VPO) y puede causar una poliomielitis parálítica asociada a la vacuna (PPAV). El VPN se subdivide en tres serotipos. Desde 1999 no se ha producido ningún caso por VPN 2, y desde 2012 no ha habido ningún caso por VPN 3. Existe el riesgo de que pueda entrar VPN en un país anteriormente libre de poliomielitis. En la página web Travelers' Health de los CDC se puede obtener información sobre el riesgo actual de transmisión del VPN (www.cdc.gov/travel). Puede producirse VPV (habitualmente de tipo 2) en una persona vacunada con VPO o en sus contactos, como consecuencia de la diseminación. Se puede recabar información sobre la transmisión actual o los brotes de VPV a través de Global Polio Eradication Initiative (www.polioeradication.org o www.polioeradication.org/dataandmonitoring/poliothisweek.aspx). En EE. UU. no ha habido ningún caso de VPV desde que se cambió a la vacuna antipoliomielítica de virus inactivados (VPI) en 2000. La vacuna VPO se usa en muchos países en vías de desarrollo de todo el mundo. Los viajeros pueden infectarse por el VPN o el VPV. En 2005, un adulto sin vacunar procedente de EE. UU. sufrió el síndrome PPAV mientras viajaba, después de haber estado en contacto con un niño que había recibido recientemente la vacuna VPO.

Consideraciones: todos los niños deben recibir una serie primaria de cuatro dosis de VPI a partir de los 2 meses de edad. Los adultos y los niños mayores que hayan recibido una serie primaria deben recibir una dosis de

VPI si van a viajar a un país con transmisión activa del VPN o el VPV. La vacuna debe administrarse 4 semanas antes de la partida, como mínimo. En algunos casos, las personas que viajan durante mucho tiempo a países fronterizos con otros países con transmisión de VPN o VPV deben recibir también una serie primaria (si no están vacunadas) o una dosis de recuerdo de VPI, igual que los viajeros que participan en labores sanitarias, trabajan en campos de refugiados o realizan otro tipo de actividades relacionadas con la ayuda humanitaria, la guerra o problemas políticos, medioambientales o sociales.

Los niños no vacunados pueden comenzar a recibir una serie primaria a partir de las 6 semanas de vida, y recibir una segunda y una tercera dosis 4 semanas después de la anterior. Se debe administrar una cuarta dosis 6 meses después de la tercera. Los adultos no vacunados deben recibir una serie de tres dosis de VPI. Las dosis deben administrarse a los 0, 1-2 meses y 6-12 meses. Si hay tiempo, se pueden administrar tres dosis a 1, 4 y 8 semanas para completar una serie primaria. Posteriormente, hay que administrar una cuarta dosis más de 6 meses después de la precedente.

Las familias y otras personas que cuidan de niños adoptados procedentes de países en los que se usa VPO o existe transmisión del VPN deben completar una serie primaria (si no están vacunados) o recibir una dosis de refuerzo de VPI antes de la adopción.

Contraindicaciones

Alergia: la VPI contiene formaldehído y pequeñas cantidades de estreptomina, neomicina y polimixina B. Las personas alérgicas a cualquiera de estos tres antibióticos no deben recibir la vacuna VPI.

Edad: la VPI puede administrarse a los lactantes a partir de las 6 semanas de vida. La serie primaria suele comenzar a los 2 meses.

Gestación: la VPI puede administrarse durante la gestación o la lactancia, si estuviera indicado.

Anfitriones inmunodeprimidos: no debe administrarse la VPO a personas inmunodeprimidas (infección por el VIH, cáncer o inmunodeficiencias primarias) o sus contactos cercanos. Las personas inmunodeprimidas deben evitar el contacto con todo el que haya recibido recientemente la VPO. La VPI suele ser segura para esas personas.

Propagación y transmisión: los virus de la VPI no se transmiten entre los seres humanos. Los virus de la VPO se propagan fundamentalmente a través de las heces, y esto puede amplificar el efecto de la vacunación dentro de una comunidad y también causar PPAV. La propagación continúa hasta 6 semanas después de la vacunación.

Posología: IPOL es una VPI trivalente que se comercializa en EE. UU. La dosis de VPI es 0,5 ml para todas las edades. Puede administrarse por vía intramuscular o subcutánea. Existen varias vacunas combinadas que incorporan la VPI y pueden usarse en niños como parte de una serie

primaria.

Vacuna contra la encefalitis transmitida por garrapatas

La encefalitis transmitida por garrapatas (ETG) es una infección vírica del sistema nervioso central causada por el virus de la ETG. Hasta dos tercios de las infecciones pueden ser asintomáticas. Existen tres subtipos (europeo, de Extremo Oriente, siberiano) endémicos en Europa y el norte de Asia. La infección se transmite por la picadura de una garrapata *Ixodes* infectada y, con menos frecuencia, por la ingestión de leche sin pasteurizar de animales infectados o incluso por una transfusión sanguínea. La garrapata vector responsable de la transmisión de la ETG puede transmitir también infecciones por *Borrelia*, *Anaplasma* y *Babesia*. La transmisión de la ETG se produce generalmente entre abril y diciembre.

En la mayoría de los casos, la enfermedad es bifásica. Primero, se produce un síndrome gripal 7-28 días después de la infección, aproximadamente. Después, se observa un período de convalecencia y posteriormente una recaída, que se caracteriza por cefalea, meningitis aséptica, parálisis de los nervios craneales, convulsiones, encefalopatía y parálisis muscular. La recuperación, la mortalidad y las secuelas neurológicas varían dependiendo de los subtipos; estas complicaciones alcanzan su máxima incidencia con el subtipo de Extremo Oriente. El riesgo es máximo entre los viajeros que realizan actividades al aire libre, con una exposición considerable a las garrapatas. Se puede reducir el riesgo tomando medidas de protección, como el uso de repelentes de insectos que contengan DEET, buscando garrapatas adheridas a la piel y llevando camisas de manga larga y pantalones largos. La incidencia y la gravedad de la enfermedad son mayores entre las personas de más de 50 años.

Consideraciones: en EE. UU. no existe actualmente ninguna vacuna autorizada que sea eficaz contra la ETG. En Europa, Asia y Australia existen varias vacunas de virus inactivados. En Europa se comercializan FSME-IMMUN y Encepur. Se puede acceder a la posología pediátrica y los calendarios para FSME-IMMUN y Encepur. En Rusia se comercializan TBE-Moscow y EnceVir.

Las cuatro vacunas confieren protección contra los tres subtipos de virus, con una eficacia del 95%, aproximadamente. La vacuna puede fallar en los viajeros inmunodeprimidos y en las personas mayores. Los protocolos de vacunación varían dependiendo de cada preparado, pero, por lo general, tras la vacunación inicial se administran dosis de recuerdo al cabo de 1-3 meses y 9-12 meses. Se ha utilizado un protocolo acelerado con dosis a los 0, 7 y 21 días, con unas tasas de seroconversión similares a las obtenidas con un protocolo recomendado más largo. Tras el protocolo acelerado se debe administrar una dosis de recuerdo a los 12-18 meses.

Debido al tiempo necesario para la vacunación completa, incluso si se usa

el protocolo acelerado, y a la imposibilidad de conseguir la vacuna en EE. UU., la mayoría de los viajeros no pueden vacunarse. No obstante, parece razonable vacunar a los viajeros que vayan a permanecer más tiempo o a residir en zonas endémicas, especialmente si realizan actividades de alto riesgo.

Contraindicaciones

Alergia: no deben administrarse vacunas contra la ETG a las personas con antecedentes de reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a cualquiera de los componentes de las vacunas. FSME-IMMUN, TBE-Moscow y EnceVir contienen albúmina humana como estabilizador.

Tanto FSME-IMMUN como Encepur cumplen los requisitos de elaboración establecidos por la OMS. Se cultivan en fibroblastos de embrión de pollo, se inactivan con formaldehído e incluyen hidróxido de aluminio como adyuvante. Estas vacunas no contienen poligelina ni tiomersal, aunque en los productos finales pueden encontrarse cantidades mínimas de formaldehído (únicamente en FSME-IMMUN), gentamicina, neomicina y clortetraciclina (solo en Encepur).

Gestación: se desconocen los posibles riesgos que conlleva la administración de las vacunas durante la gestación o la lactancia.

Anfitriones inmunodeprimidos: los trastornos del sistema nervioso central (activos o desconocidos), especialmente cuando se acompañan de fiebre e inmunodepresión, constituyen contraindicaciones relativas para la vacunación con cualquiera de los preparados mencionados antes.

Posología: todas las vacunas se administran por vía intramuscular; la dosis es 0,5 ml en todos los casos, con la excepción de los preparados pediátricos de FSME-IMMUN Junior y Encepur-Children, que se administran en dosis de 0,25 ml. FSME-IMMUN Junior está indicada para niños de 1-15 años; Encepur-Children está indicada en niños de 1-11 años. TBE-Moscow y EnceVir están indicadas ambas en adultos y niños mayores de 3 años.

Propagación y transmisión: no se han descrito casos de transmisión y propagación del virus como consecuencia de la vacuna.

Reacciones adversas: por lo general, FSME-IMMUN y Encepur se toleran bien. Los efectos secundarios observados con más frecuencia son dolor e hinchazón en el lugar de la inyección. En los niños es relativamente frecuente la fiebre, que, según el fabricante, puede observarse hasta en el 30% de los vacunados. Se ha informado de que los nuevos preparados de FSME-IMMUN y Encepur suelen causar menos fiebre. Ninguna de esas vacunas se ha asociado habitualmente a reacciones adversas graves. Las dosis de recuerdo suelen tolerarse bien y tienen menos probabilidades de producir reacciones adversas que las iniciales. Hasta en un 10% de los receptores sanos se observan cefaleas, náuseas, insomnio, mialgia, fiebre y malestar, especialmente después de la primera dosis. Se han publicado muy pocos datos sobre reacciones adversas a los preparados fabricados en Rusia, pero

parece que tienen unos efectos secundarios y unos perfiles de seguridad similares a los de los preparados europeos.

Conclusión

Siempre es un placer y un privilegio aconsejar a los viajeros que realizan viajes extensos. Esta revisión debería servir de ayuda a los profesionales de atención primaria a la hora de vacunar a sus pacientes que viajan cuando es posible, y saber cuándo tienen que derivar a los que tienen itinerarios complicados (incluyendo los viajes a regiones con paludismo endémico) a especialistas en medicina del viajero para que puedan asesorarles mejor.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a Frank J. Bia, MD, MPH, profesor emérito de medicina interna (enfermedades infecciosas), Yale School of Medicine, por su entusiasta orientación editorial y su información sobre la medicina del viajero.

Bibliografía

Vacunaciones para adultos y recomendaciones vacunales generales

1. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>
2. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>.

Hepatitis A

1. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 2006;55(7): 1–CE.
2. Wu D, Guo C-Y. Epidemiology and prevention of hepatitis a in travelers. *J Travel Med*. 2013;20(6):394–399: <http://dx.doi.org/10.1111/jtm.12058>.
3. Mayer CA, Neilson AA. Hepatitis A—prevention in travelers. *Aust Fam Physician*. 2010;39(12):924–928.
4. Van Damme P, Leroux-Roels G, Suryakiran P, Folschweiller N, Van Der MO. Persistence of antibodies 20 y after vaccination with a combined hepatitis A and B vaccine. *Hum Vaccine Immunother*. 2017;13(5):972–980: <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1274473>.
5. Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General best practice guidelines for immunization. *Best Pract Guid Advis Comm Immun Pract*.(ACIP).
6. Nelson NP. Updated dosing instructions for immune globulin (human) GamaSTAN S/D for hepatitis a virus prophylaxis. *MMWR*. 2017;66:959–960.
7. Patel RR, Liang SY, Koolwal P, Kuhlmann FM. Travel advice for the immunocompromised traveler: prophylaxis, vaccination, and other preventive measures. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:217–228.

Hepatitis B

1. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. *MMWR*.

- 2005;54(16):1–32.
2. *Global Hepatitis Report 2017*. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Wong J, Payne M, Hollenberg S. A double-dose hepatitis B vaccination schedule in travelers presenting for late consultation. *J Travel Med*. 2014;21(4):260–265: <http://dx.doi.org/10.1111/jtm.12123>.
4. Hepatitis B Vaccines: WHO Position Paper – No 27. Vol 92. 2017:369–392.
5. *Dynavax Announces FDA Approval of HEPLISAV-B(TM) for Prevention of Hepatitis B in Adults [Press Release]*. Berkley, California: Dynavax; November 9, 2017.

Fiebre tifoidea

1. Basnyat B, Maskey AP, Zimmerman MD, Murdoch DR. Enteric (typhoid) fever in travelers. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1467–1472.
2. Updated recommendations for the use of typhoid vaccine—advisory Committee on immunization practices, United States, 2015. *CDC MMWR*. 2015;64(11):305–308.
3. Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML, Keddy KH, Ochiai RL. Typhoid fever. *Lancet*. 2015;385(9973):1136–1145.
4. Anwar E, Goldberg E, Fraser A, Acosta CJ, Paul M, Leibovici L. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2(1):CD001261.

Fiebre amarilla

1. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever>.
2. Mark D, Gershman MD, Staples JE. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow Fever. Accessed 2/26/2018. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever>.
3. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellow-fever-vaccination-clinics/search>.
4. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/search-for-stamaril-clinics>.
5. Gotuzzo E, Yactayo S, Gordova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review

on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(3):434–444.

6. Staples JE, Gershman M, Fischer M. Centers for disease Control and prevention (CDC). Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR–7):1–27.

Enfermedad meningocócica

1. Centers for Disease Control and Prevention: “Recommended Immunization Schedules for Adults.” Accessed 10/1/2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html>.
2. Center for Disease Control and Prevention: “Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger, United States, 2017.” <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html>.
3. Wilder-Smith A. Meningococcal disease: risk for international travelers and vaccine strategies. *Travel Med Infect Dis.* 2008;6:182–186.
4. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal vaccinations. *Infect Dis Ther.* 2016;5:89–112.
5. Cramer JP, Wilder-Smith A. Meningococcal disease in travelers: update on vaccine options. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:507–517.
6. CDC. *The Yellow Book. CDC Health Information for International Travel.* Oxford University Press; 2017.

Cólera

1. Fillion K, Mileno MD. Cholera in travelers: shifting tides in epidemiology, management, and prevention. *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17(1):455.
2. Wong KK, Burdette E, Mahon BE, Mintz ED, Ryan ET, Reingold AL. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of cholera vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(18):482–485.
3. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vac>
4. Vaxchora Package Insert—PaxVax Connect. https://www.paxvaxconnect.com/PDF/Vaxchora_Prescribing_

Encefalitis japonesa

1. Hills SL, Rabe IB, Fischer M. Japanese Encephalitis. CDC Yellow Book 2018—Health Information for International Travel. Available from:
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/japanese-encephalitis>.
2. Yung A, Leder K, Torresi J, et al. *Manual of Travel Medicine Chapter 2.7 Japanese Encephalitis*. 3rd ed. Victoria: IP Communications East Hawthorn; 2011.
3. Jelinek T, Burchard GD, Dieckmann S, et al. Short-Term immunogenicity and safety of an accelerated preexposure prophylaxis regimen with Japanese encephalitis vaccine in combination with a rabies vaccine: a phase III, multicenter, observer-blind study. *J Travel Med*. 2015;22(4):225–231.
4. Batchelor P, Petersen K. Japanese encephalitis: a review of clinical guidelines and vaccine availability in Asia. *Trop Dis Trav Med Vaccines*. 2015;1(11):
<http://dx.doi.org/10.1186/s40794-015-0013-6>.

Rabia

1. Petersen BW, Wallace RM, Schlim DR. Rabies. CDC Yellow Book 2018 – Health Information for International Travel. Available from:
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/rabies>.
2. World Health Organization. *Rabies Vaccines: WHO Position Paper. Weekly Epidemiological Record*; 2010. Available from:
<http://www.who.int/wer/2010/wer8532.pdf?ua=1>.
3. Yung A, Leder K, Torresi J, et al. *Manual of travel medicine Chapter 2.13 Rabies*. 3rd ed. Victoria: IP Communications East Hawthorn; 2011.
4. Schlim DR. Perspectives: Intradermal Rabies Preexposure Immunization. Rabies. CDC Yellow Book 2018—Health Information for International Travel. Available from:
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/perspectives-intradermal-rabies-preexposure-immunization>.
5. Mills DJ, Lau CL, Weinstein P. Animal bites and rabies exposure in Australian travellers. *Med J Aust*. 2011;195:673–675.

CAPÍTULO 11

Vacunación del personal sanitario

David J. Weber, MD, MPH

Emily E. Sickbert-Bennett, MS, PhD

La sanidad constituye el sector de más rápido crecimiento de la economía de EE. UU., y en él se encuentran empleados más de 18 millones de trabajadores.¹ El personal sanitario (PS), se encuentra expuesto muchas veces a microorganismos infecciosos prevenibles con vacunas, ya sea por lesiones con objetos afilados (p. ej., el virus de la hepatitis B [VHB]), debido al cuidado de pacientes con enfermedades transmisibles por contacto (p. ej., herpes zóster), por diseminación de gotículas (p. ej., gripe, tos ferina) o por vía respiratoria (p. ej., sarampión, varicela). Se han publicado diversas revisiones sobre los riesgos y la forma de prevenir las infecciones del PS en su entorno laboral.²⁻⁴ La prevención del contagio y transmisión de enfermedades infecciosas por parte del PS y de los pacientes es un aspecto importante de la atención sanitaria segura en cualquier entorno sanitario. Un elemento esencial de la protección del PS y de sus pacientes es la inmunidad del PS frente a las enfermedades prevenibles mediante vacunas.⁵⁻⁸ Otras iniciativas importantes encaminadas a minimizar el riesgo de adquisición de enfermedades transmisibles por parte del PS son: 1) la educación adecuada del PS tanto al inicio de su carrera profesional como de forma continuada más tarde (p. ej., medidas para el control de infecciones, prevención de lesiones con objetos afilados); 2) la evaluación del PS expuesto a enfermedades transmisibles, por si fuese aplicable la profilaxis posterior a la exposición (PPE); 3) el cumplimiento de las precauciones estándar al atender a los pacientes, y especialmente de los protocolos de higiene de manos antes y después del proceso asistencial;⁴ 4) la instauración rápida de las medidas adecuadas de aislamiento en el caso de pacientes con enfermedades transmisibles presuntas o confirmadas, y 5) la utilización adecuada del material de protección personal al atender a pacientes posiblemente infectados, como mascarillas, respiradores N-95, protectores oculares y batas.⁸ En este capítulo se aborda la prevención de las infecciones del PS mediante la vacunación antes y después de la exposición a los microorganismos infecciosos. Las vacunas se pueden utilizar para prevenir la infección o la enfermedad, en la PPE o como medida de apoyo en el caso de brotes epidémicos ([tabla 11-1](#)).

Tabla 11-1**Vacunas recomendadas para el personal sanitario**

Vacuna	Población de PS	Puede utilizarse en la profilaxis posterior a la exposición	Puede ser útil para controlar brotes epidémicos
Parotiditis (en forma de SRP)	Todas	No	Sí
Sarampión (en forma de SRP)	Todas	Sí	Sí
Rubéola (en forma de SRP)	Todas	No	Sí
Hepatitis B	Posibilidad de exposición a sangre u OMPI	Sí	NP
Varicela	Todas	Sí	Sí
Gripe	Todas	No	Sí
Tdpa	Todas	No	Sí (tos ferina)
Antimeningocócica A, C, Y y W	Microbiólogos	No	Sí
Antimeningocócica B	Microbiólogos	No	Sí
Difteria	Circunstancias especiales	No	Sí
Hepatitis A	Circunstancias especiales	Sí	Sí

NP, no procede; *OMPI*, otro material potencialmente infeccioso (p. ej., líquido cefalorraquídeo, sinovial, pericárdico, peritoneal); *SRP*, vacuna contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis; *Tdpa*, vacuna de toxoide diftérico, toxoide tetánico y tos ferina acelular.

Definiciones

El PS engloba a todas las personas, remuneradas o no, que trabajan en entornos sanitarios y pueden verse expuestas directa o indirectamente a pacientes o material infeccioso, como sustancias corporales, suministros y dispositivos médicos contaminados, superficies ambientales contaminadas o aire contaminado. Entre otros, este PS incluye médicos de urgencias, personal de enfermería, auxiliares de clínica, otros médicos, técnicos sanitarios, flebotomistas, farmacéuticos, estudiantes y residentes, personal no contratado directamente por el establecimiento sanitario y otras personas (p. ej., administrativos y personal de citaciones, dietistas, encargados de sanidad ambiental, personal de lavandería y de seguridad, ingenieros y personal de mantenimiento y voluntarios) que, no estando implicadas directamente en la atención sanitaria a los pacientes, pueden verse expuestas a microorganismos infecciosos procedentes del resto del PS y de los pacientes.⁵ Generalmente, el PS que está en contacto habitualmente con los pacientes o con líquidos o muestras corporales procedentes de ellos presenta mayor riesgo de contraer o transmitir infecciones que el que solo establece contactos breves con los pacientes y su entorno (p. ej., camas, bandejas de comida, equipamiento médico). No obstante, todo el PS que trabaje en una institución sanitaria debe estar bajo el control del servicio de prevención de riesgos laborales, y ha de someterse a cribados diagnósticos y a profilaxis previas a la exposición frente a enfermedades prevenibles mediante vacunas; esto incluye también a los que no intervienen directamente en la asistencia al paciente, ya que con frecuencia establecen contacto con PS que sí que tiene contacto directo con los enfermos y, por ello, presentan riesgo de adquisición o transmisión de microorganismos infecciosos patógenos.

El término «establecimiento sanitario» hace referencia a los lugares en que se proporciona atención sanitaria, como, entre otros, unidades de atención a pacientes agudos de corta o larga estancia, centros de larga estancia (CLE), hospitales de día, unidades de rehabilitación, establecimientos psiquiátricos, instalaciones para la atención domiciliaria, vehículos en los que se proporciona atención sanitaria (p. ej., ambulancias) y centros de atención a pacientes externos, como centros de diálisis, consultas médicas y otros.

Vacunación previa a la exposición

Recomendaciones generales

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC),² el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP),^{5,9} la American Academy of Pediatrics [*Red Book*]¹⁰ y la Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC)⁷ han publicado recomendaciones generales acerca de la vacunación del PS. Siempre se debe consultar el protocolo de vacunación más reciente aprobado por el ACIP, en el que se resumen todas estas recomendaciones.⁹ Los CDC y el ACIP recomiendan que todo el PS se encuentre vacunado contra la parotiditis, el sarampión, la rubéola, la varicela, la tos ferina y la gripe (v. [tabla 11-1](#)). En determinadas personas, y dependiendo de los microorganismos a que puedan verse expuestas, pueden ser también aconsejables otras vacunas, como la existente contra la hepatitis B para el PS que pueda establecer contacto con sangre u otros líquidos corporales, o contra el meningococo para el personal del departamento de microbiología que centrifugue líquido cefalorraquídeo procedente de pacientes con meningitis (v. [tabla 11-1](#)). Además de las vacunas recomendadas específicamente para ellos, el PS debe ser vacunado también de acuerdo con las recomendaciones generales del conjunto de la población adulta, según su edad y enfermedades subyacentes, o ser derivado a su médico de atención primaria con este fin; entre estas vacunas adicionales se encuentran las vacunas contra el virus del papiloma humano, el herpes zóster y antineumocócica.^{9,11,12}

Las personas que administren las vacunas al PS deben estar familiarizadas con los prospectos aprobados por la FDA para cada una de ellas, con las recomendaciones concretas de los CDC y el ACIP, y con las Best Practice Guidelines for Immunization de los CDC.¹² Las vacunas deben administrarse respetando las recomendaciones acerca de los intervalos entre dosis y la vía de administración; también puede estar indicada la administración de una o más dosis de refuerzo ([tabla 11-2](#)). Concretamente, el personal encargado de la vacunación debe observar las siguientes recomendaciones de los CDC: 1) administrar las vacunas a las edades recomendadas y, en el caso de antígenos multidosis, respetar los intervalos recomendados entre las dosis, con objeto de conseguir una protección óptima; 2) registrar en el archivo de salud laboral del PS todas las vacunas administradas, indicando el tipo de vacuna administrada, la fecha, la dosis, la vía de administración, la localización y el número de lote, y 3) antes de vacunar a cualquier persona, comprobar si se deben tomar precauciones especiales o si existe cualquier contraindicación para administrar la vacuna a esa persona concreta. En caso de que existan contraindicaciones, el médico del servicio de salud laboral y el propio paciente deben sopesar los riesgos y beneficios asociados a la vacunación. La

contraindicación más frecuente son los antecedentes de reacción anafiláctica a dosis de la vacuna administradas con anterioridad o a algún componente de ella. Entre los factores que no se consideran contraindicaciones para la vacunación se encuentran: 1) convivencia con una mujer embarazada; 2) lactancia; 3) reacción frente a una vacunación previa consistente exclusivamente en inflamación local entre leve y moderada, hinchazón o ambas, o fiebre de menos de 40,5 °C; 4) enfermedad aguda leve, con o sin fiebre baja; 5) tratamiento antimicrobiano en el momento de la vacunación, excepto en el caso de determinadas vacunas de microorganismos vivos atenuados, como la antitifoidea oral, la vacuna contra la gripe de virus vivos atenuados (VGVA) y las vacunas de virus vivos atenuados contra la varicela o el herpes zóster; tampoco se considera una contraindicación la convalecencia por una enfermedad reciente; 6) antecedentes personales de alergia, excepto si existe algún antecedente de reacción anafiláctica a una dosis de vacuna o a algún componente de vacuna, y 7) antecedentes familiares de alergia, reacciones adversas graves a vacunaciones o convulsiones. Aunque las reacciones alérgicas suelen ser motivo de preocupación para el personal encargado de la vacunación, estas reacciones son poco frecuentes, y la anafilaxia tras la vacunación es muy rara, con una incidencia en la mayoría de las vacunas de alrededor de un caso por cada millón de dosis administradas. No obstante, el personal que administre vacunas debe tener a su disposición adrenalina y el equipamiento necesario para la apertura urgente de una vía respiratoria.¹²

Tabla 11-2

Administración de las vacunas recomendadas para el personal sanitario

Vacuna	Administración	Dosis de recuerdo	Observaciones
Parotiditis (en forma de SRP)	2 dosis s.c.	No	Durante brotes epidémicos puede ser aconsejable una tercera dosis (v. texto)
Sarampión (en forma de SRP)	2 dosis s.c.	No	Obviar si existe inmunodepresión, aplazar en embarazadas
Rubéola (en forma de SRP)	1 dosis s.c.	No	—
Hepatitis B	3 dosis i.m. a 0, 1 y 6 meses	No	Pueden ser precisas dosis adicionales (v. texto)
Varicela	2 dosis s.c.	No	Obviar si existe inmunodepresión, aplazar en embarazadas
Gripe	1 dosis anual (i.m., i.d.)	No	—
Tdpa	1 dosis i.m.	No	Es suficiente una dosis después de cumplir los 11 años
Antimeningocócica A, C, Y y W	1 dosis i.m.	Cada 5 años si persiste la exposición	Se precisa PPE con antibióticos aunque se esté vacunado
Antimeningocócica B	2 dosis i.m.	No	Se precisa PPE con antibióticos aunque se esté vacunado

i.d., intradérmica; *i.m.*, intramuscular; *s.c.*, subcutánea.

El personal que administre las vacunas debe estar al tanto de varias recomendaciones importantes de los CDC:¹² 1) las personas que administren vacunas deben hacerlo ajustándose todo lo posible a los intervalos entre dosis recomendados. No obstante, un período entre las dosis mayor del recomendado no es motivo de reducción de la concentración final de anticuerpos, aunque es posible que la protección no sea completa hasta que se hayan administrado todas las dosis recomendadas;² 2) todas las vacunas de microorganismos inactivados indicadas para el PS se pueden administrar simultáneamente; 3) las vacunas contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis (SRP), así como contra la varicela, se pueden administrar simultáneamente. No obstante, si no se administran simultáneamente, se deben administrar con una separación de al menos 1 mes. No se han estudiado los efectos de la administración de la VGVA al mismo tiempo que la SRP ni de la vacuna contra la varicela en los sujetos adultos; 4) es preferible que todas las dosis de vacuna administradas a un determinado sujeto provengan del mismo fabricante; sin embargo, si esto no es posible o si no se sabe cuál era el fabricante de dosis administradas con anterioridad, se debe administrar la vacuna de que se disponga; 5) en relación con las vacunas recomendadas para el PS, el personal que administre las vacunas solo debe catalogar a una persona como vacunada anteriormente si existe el correspondiente registro fechado (en el caso de la vacuna contra la gripe, los CDC y el ACIP consideran aceptable como prueba de vacunación el testimonio del personal que administró la vacuna, pero muchas instituciones sanitarias exigen una prueba por escrito); 6) las vacunas se pueden administrar de forma segura a las personas que padezcan una enfermedad

leve; no obstante, la existencia de una enfermedad moderada o grave, con o sin fiebre, hace desaconsejable la administración de cualquier vacuna; 7) no es necesario que la vacunación de personas aparentemente sanas vaya precedida de una exploración física ni de ningún otro procedimiento (p. ej., medida de la temperatura corporal), y 8) todas las vacunas recomendadas para el PS se pueden administrar independientemente del puesto de trabajo concreto que ocupe el sujeto en el establecimiento sanitario; la excepción a esta regla es la VGVA, de modo que las personas a las que se administre esta vacuna no deben atender a pacientes confinados en «entornos protegidos», como, por ejemplo, en unidades de trasplante de células madre hematopoyéticas, hasta que hayan transcurrido 7 días desde la vacunación.

Dependiendo de la enfermedad prevenible mediante vacunas de que se trate, la inmunidad se puede garantizar de diferentes maneras (tabla 11-3). Los CDC y el ACIP afirman que es muy probable que la mayoría de las personas nacidas antes de 1957 hayan padecido infecciones naturales del sarampión, la parotiditis y la rubéola, por lo que se les puede considerar inmunizados.^{5,9} Hay datos que sustentan la tesis de los CDC y el ACIP, ya que indican que el PS nacido antes de 1957 suele ser efectivamente inmune frente a la parotiditis, el sarampión y la rubéola.¹³ En el caso de trabajadores no vacunados nacidos antes de 1957 para los que no existan datos analíticos que avalen su inmunidad frente al sarampión (o la parotiditis o la rubéola) ni pruebas analíticas que confirmen que habían padecido anteriormente la enfermedad, los establecimientos sanitarios deben considerar la posibilidad de una vacunación con dos dosis de vacuna SRP separadas por un intervalo adecuado. En el caso de trabajadores no vacunados nacidos antes de 1957 para los que no exista confirmación analítica de un diagnóstico clínico de haber padecido la enfermedad ni pruebas de inmunidad frente al sarampión, la parotiditis o la rubéola, los establecimientos sanitarios deben recomendar la vacunación con dos dosis de SRP si se produce un brote epidémico de parotiditis o de sarampión, o con una única dosis de SRP ante un brote de rubéola.⁵ En cuanto a la varicela, los CDC y el ACIP indican que el hecho de haber nacido en EE. UU. antes de 1980 equivale a estar inmunizado.⁹ Al igual que sucede con la parotiditis, el sarampión y la rubéola, los estudios serológicos llevados a cabo entre el PS confirman que la inmensa mayoría de los sujetos nacidos antes de 1980 son, efectivamente, inmunes frente a la varicela.¹⁴ No obstante, los CDC y el ACIP recomiendan que todo el PS que carezca de otros datos que apunten a que está inmunizado frente a la varicela sea vacunado adecuadamente.

Tabla 11-3

Métodos para demostrar la existencia de inmunidad en el personal sanitario (PS)^a

Vacuna	Nacimiento anterior a 1957	Diagnóstico clínico	Pruebas serológicas positivas	Testimonio propio	Ciclos de vacunación adecuados y documentados ^b
Parotiditis (SRP)	Sí ^c	Sí ^e	Sí	No	Sí
Sarampión (SRP)	Sí ^c	Sí ^e	Sí	No	Sí
Rubéola (SRP)	Sí ^{c,d}	No	Sí	No	Sí
Varicela	No	Sí	Sí	No	Sí
Hepatitis B	No	—	> 10 mUI/ml ^f	No	Sí
Tos ferina (Tdpa)	No	No	No	No	Sí
Gripe	No	No	No	No	Sí

^a Un «Sí» en cualquier celda implica una prueba aceptable de inmunidad.

^b Se requiere documentación por escrito (es decir, firmada por un PS).

^c Se puede considerar la posibilidad de vacunar al PS nacido antes de 1957; recomendable en brotes epidémicos.

^d Todas las trabajadoras sanitarias en edad fértil deben ser vacunadas.

^e Requiere confirmación analítica de la infección.

^f Se debe determinar el título de anticuerpos anti-HBs 1-2 meses después de la última dosis de vacuna; si hace mucho tiempo de la vacunación y no se dispone del título de anti-HBs, consúltese el protocolo en el texto.

Esta tabla se ha adaptado del estudio Weber DJ, Rutala WA, Schaffner W. Lessons learned: protection of healthcare workers from infectious disease risks. Crit Care Med 2010;38(suppl.):S306–S314.

El PS que no presente inmunidad frente a las enfermedades prevenibles mediante vacunación debe ser convenientemente vacunado (v. [tabla 11-1](#)). Sin embargo, es importante señalar que, incluso aunque el PS sea considerado inmune por vacunación frente a alguna de las enfermedades prevenibles que se transmiten vía gotículas (es decir, tos ferina, infección meningocócica invasora, parotiditis, rubéola) o por vía respiratoria (varicela), siempre se deben utilizar mascarillas (colocadas antes de entrar en la habitación) cuando se atiende a pacientes que padezcan alguna de estas enfermedades; esto se justifica porque la efectividad de la vacunación a la hora de prevenir la infección no alcanza el 100%.⁵ Todo el PS que pueda verse expuesto a sangre o líquidos corporales debe estar vacunado frente a la hepatitis B.

Todo el PS debe tener la posibilidad de vacunarse cada año frente a la gripe. En los últimos años se han publicado editoriales y comentarios en los que se señala que la vacunación anual del PS frente a la gripe debería ser un requisito obligatorio para la contratación, siempre y cuando esta vacunación no esté contraindicada por algún motivo.¹⁵⁻¹⁷ En febrero de 2012, el National Vaccine Advisory Committee publicó unas recomendaciones sobre cómo alcanzar el objetivo del Healthy People 2020, consistente en conseguir entre el

PS un porcentaje de vacunación frente a la gripe estacional del 90%; en el caso de establecimientos sanitarios en que, pese a haberse aplicado las estrategias recomendadas, no se hubiese alcanzado el objetivo Healthy People, se recomienda considerar la posibilidad de que los empleadores exijan la vacunación del PS contra la gripe.¹⁸

Poblaciones especiales

En determinadas circunstancias se debe proponer al PS, al personal de laboratorio y a los investigadores la vacunación frente a otras enfermedades, como la poliomielitis,¹⁹ la rabia,²⁰ la viruela,²¹ el carbunco²² y la enfermedad meningocócica (vacunas ACWY y B; como se indica más adelante). Además, el PS que viaje al extranjero por motivos de trabajo debe ser evaluado y vacunado según las recomendaciones de los CDC frente a enfermedades como la hepatitis A, la fiebre amarilla, la fiebre tifoidea, el cólera o la encefalitis japonesa.^{23,24}

El PS inmunodeprimido merece un capítulo aparte en la cuestión de las vacunaciones que requiere.^{5,9,12,25} En primer lugar, dependiendo del grado y naturaleza de la inmunodepresión, las vacunas de virus atenuados (p. ej., SRP, contra la varicela, contra la gripe de virus atenuados) pueden estar contraindicadas. En segundo lugar, pueden ser recomendables vacunas que normalmente no están indicadas (p. ej., contra neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae* de tipo b). En tercer lugar, puede ser necesaria la administración de dosis más altas de antígeno (p. ej., vacuna de la hepatitis B en personas con insuficiencia renal terminal), dosis adicionales de vacuna (p. ej., vacuna de la rabia en personas inmunodeprimidas) o la evaluación serológica tras la vacunación (p. ej., título de anticuerpos frente al antígeno de superficie de la hepatitis B [HbsAg] tras la vacunación contra la hepatitis B, respuesta de anticuerpos tras la vacunación antirrábica), debido a que la respuesta de anticuerpos tras la vacunación puede ser más débil en las personas inmunodeprimidas. Finalmente, y dependiendo de las tareas que realicen, a este tipo de trabajadores se les debe evaluar individualmente para plantearse una posible reasignación de puesto de trabajo (siempre con el consentimiento del trabajador). Es importante tener en cuenta que asistir a pacientes inmunodeprimidos no constituye una contraindicación para la vacunación con microorganismos vivos atenuados, si bien el PS que sea vacunado con una VGVA debe abstenerse de trabajar en entornos protegidos (p. ej., unidades de trasplante de células hematopoyéticas) durante los 7 días siguientes a la vacunación.²⁶

Las mujeres embarazadas también constituyen un subgrupo especial dentro del PS a la hora de la vacunación. Los riesgos que implica la vacunación de mujeres embarazadas son de naturaleza fundamentalmente teórica.¹² Los efectos beneficiosos obtenidos al vacunar a mujeres embarazadas son generalmente mayores que los posibles riesgos de reacciones adversas, sobre todo si el riesgo de exposición a la enfermedad es

alto, si la infección es especialmente peligrosa para la madre o para el feto y si la probabilidad de que la vacuna provoque efectos adversos es baja.^{9,12,27,28} Además, los datos obtenidos tras la administración de vacunas a mujeres embarazadas sin saber que lo estaban confirman, en general, la seguridad de estas vacunas. Lo ideal sería que las mujeres en edad fértil, incluidas las profesionales sanitarias, hubieran sido vacunadas durante la infancia o la adolescencia frente a las enfermedades prevenibles mediante vacunación (p. ej., SRP, varicela, difteria, tos ferina, hepatitis B) según las recomendaciones de los CDC o del ACIP. Sin embargo, para garantizar que estas vacunaciones se administraron en su momento, es importante someter a un cribado a todas las profesionales sanitarias embarazadas para verificar si efectivamente son inmunes a las enfermedades prevenibles mediante la vacunación. No existen datos convincentes de que exista riesgo alguno al vacunar a mujeres embarazadas con vacunas o toxoides víricos o bacterianos inactivados. Durante la temporada de los virus respiratorios, las mujeres embarazadas deben vacunarse contra la gripe con alguna vacuna de virus inactivados.⁹ En 2011 el ACIP señaló que las instituciones sanitarias deberían instaurar programas de vacunación con Tdpa para mujeres embarazadas no vacunadas previamente con esta vacuna. En 2012, el ACIP actualizó estas recomendaciones, en el sentido de que las instituciones sanitarias deberían administrar una dosis única de Tdpa a las mujeres durante cada embarazo, independientemente de los antecedentes de vacunación y preferiblemente entre las 27 y 36 semanas de gestación. Si la Tdpa no se administra durante la gestación, se debe vacunar a la mujer con ella inmediatamente después del parto.²⁹ Las vacunas de microorganismos vivos atenuados solo deben administrarse a mujeres no gestantes, y la vacunación debe aplazarse cuando la mujer esté embarazada. Las mujeres embarazadas que presenten alto riesgo de infección por algún microorganismo concreto deben ser vacunadas, en su caso, con las siguientes vacunas: 1) hepatitis A; 2) hepatitis B; 3) polisacárido neumocócico; 4) antimeningocócica; 5) antirrábica, y 6) poliomielitis (de virus inactivados).^{9,12} Pese a que no existen pruebas sobre sus peligros, no se recomienda la administración de vacunas contra el VPH de virus inactivados durante el embarazo. Es destacable el hecho de que las indicaciones para la utilización de preparados de inmunoglobulinas (Ig) son las mismas en las mujeres embarazadas que en las que no lo están. La lactancia no afecta negativamente a la respuesta frente a la vacunación, y no constituye contraindicación para ninguna de las vacunas recomendadas de forma sistemática en la actualidad.

Vacuna contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis

Las incidencias de sarampión, parotiditis y rubéola han disminuido espectacularmente con la expansión del uso de la vacuna SRP. Los casos

comunicados a los CDC en 2015 (entre paréntesis, casos por 100.000 habitantes) fueron los siguientes: 1) parotiditis, 1.329 (0,41); 2) sarampión, 188 (0,06); 3) rubéola, 5 (0), y 4) rubéola congénita, 1 (0).³⁰ Desde el año 2000, en que el sarampión se declaró erradicado en EE. UU., el número de casos anuales ha oscilado entre un mínimo de 37 en 2004 y un máximo de 667 en 2014.³¹ Entre 2001 y 2008 se registraron 27 casos de sarampión transmitidos en instituciones sanitarias de EE. UU., lo que supone un 5% del total de casos.⁵ En los últimos años, el número de casos comunicados de parotiditis ha experimentado un aumento, desde 229 casos en 2012 a los 6.366 casos de 2016.³² Este reciente incremento ha sido debido principalmente a varios brotes epidémicos repartidos por todo el país, en comunidades en que sus miembros mantienen contacto estrecho, como campus universitarios. La rubéola sigue siendo muy inusual en EE. UU.

El sarampión, la parotiditis y la rubéola constituyen una seria amenaza para la salud del PS debido a las siguientes razones. En primer lugar, las tres enfermedades son muy contagiosas y se transmiten mediante gotículas; el sarampión también es muy contagioso, pero se transmite por vía respiratoria. En segundo lugar, las tres enfermedades se caracterizan porque los pacientes poseen capacidad infectiva antes de que se desarrollen los síntomas. Tercero, el sarampión es muy contagioso; la transmisión en un recinto cerrado se puede producir hasta 1 h después de que la persona infectada lo haya abandonado. En cuarto lugar, los antecedentes médicos pueden no ser fiables a la hora de determinar si un PS ha padecido sarampión, parotiditis o rubéola en el pasado; por ello, muchos PS no inmunizados pueden creer que sí que lo están. Quinto, el coste de los brotes epidémicos debidos a estas enfermedades es alto, tanto en términos económicos como de padecimiento humano. Y, en sexto y último lugar, los pacientes con rubéola congénita pueden transmitirla a sujetos adultos sensibles.

Todo el PS debe estar inmunizado contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola. Se considera a una persona inmunizada si cumple alguno de los siguientes criterios: 1) nacimiento anterior a 1957 (con la salvedad de que las mujeres en edad fértil deben estar vacunadas contra la rubéola); 2) pruebas analíticas confirmatorias de inmunidad (las personas con resultados indeterminados en los análisis de anticuerpos frente a una determinada enfermedad prevenible mediante vacunación, como el sarampión, se consideran sensibles a ella); 3) pruebas analíticas confirmatorias de la enfermedad,⁴ o 4) pruebas de una vacunación adecuada (v. [tabla 11-3](#)). El diagnóstico clínico de una enfermedad ya no se considera prueba inequívoca de que exista inmunidad frente a ella. Debido a la gran eficacia de la vacuna SRP, la prueba escrita de vacunación se considera prueba de inmunidad frente a estas enfermedades, independientemente de los resultados de los análisis serológicos.⁵

Una vacunación apropiada consiste en la administración documentada de dos dosis de vacuna contra el sarampión de virus vivos, dos dosis de vacuna contra la parotiditis de virus vivos y una dosis de vacuna contra el virus de la

rubéola de virus vivos (es aconsejable la utilización de la vacuna SRP). La American Academy of Pediatrics recomienda que todo el PS proclive que pueda verse expuesto a pacientes con rubéola o que presten asistencia a mujeres embarazadas sean vacunados contra esta enfermedad, independientemente de su sexo.¹⁰ La vacuna SRP es muy efectiva para la prevención del sarampión, con una efectividad del 95% tras la administración de una dosis a los 12 meses o más de edad, y del 99% cuando se administran dos dosis. En cuanto a la parotiditis, la eficacia tras la administración de una dosis de SRP es del 80-85% (rango: 75-91%), y del 79-95% cuando se administran dos dosis.¹² La efectividad de la vacuna RA 27/3 frente a la rubéola es del 95% (intervalo de confianza [IC], 85-99%) en casos de rubéola diagnosticada por la clínica, y > 99% en casos confirmados mediante analíticas.¹²

En relación con los recientes brotes epidémicos de parotiditis, los CDC y el ACIP han recomendado que «las personas vacunadas previamente con dos dosis de vacuna contra la parotiditis, y a las que las autoridades sanitarias encuadren dentro de un grupo o población con alto riesgo de adquisición de la enfermedad en el curso de estos brotes, deben ser vacunadas con una tercera dosis de vacuna contra la parotiditis para reforzar la protección frente a la enfermedad y sus complicaciones».³³ Los CDC han destacado que en varios estudios se ha detectado una disminución de la efectividad de la vacuna SRP contra la parotiditis con el transcurso del tiempo tras la administración de la segunda dosis, o un incremento del riesgo de sufrir una parotiditis con el transcurso del tiempo tras la administración de dicha segunda dosis. Existen algunos datos analíticos sobre la respuesta inmunitaria frente al virus de la parotiditis que, aunque aislados, indican que los títulos de anticuerpos tras una infección natural por el virus de la parotiditis, o tras vacunación contra él, son más bajos y de peor calidad (p. ej., menos avidez, incapacidad para generar respuestas contundentes de linfocitos B memoria) que los que aparecen como respuesta a la infección por los virus del sarampión o la rubéola, o a la vacunación contra ellos. El título medio de anticuerpos frente al virus de la parotiditis, tanto neutralizantes como no neutralizantes, disminuye a lo largo del tiempo en las personas que han sido vacunadas con dos dosis de vacuna SRP.⁵ Los CDC también han señalado que desde 2006 el principal genotipo circulante del virus de la parotiditis ha sido el genotipo G. Estudios llevados a cabo 4-6 semanas y 10 años después de la administración de una segunda dosis de SRP a niños de 4-6 años de edad indican que todos ellos poseían anticuerpos neutralizantes frente al genotipo G del virus de la parotiditis (cepa circulante predominante); no obstante, la media geométrica de los títulos de anticuerpos frente a esta cepa resultó ser menor que frente a la cepa que contenía la vacuna. En tres estudios epidemiológicos³⁴⁻³⁶ llevados a cabo durante un brote epidémico de parotiditis se detectaron incidencias más bajas de infección entre las personas a las que se administró una tercera dosis de vacuna que entre las que solo habían sido vacunadas con dos dosis, pero el

aumento del riesgo relativo solo resultó significativo en uno de estudios³⁴ (6,7 frente a 14,5 por 1.000 años-persona; $P < 0,001$). El incremento de la efectividad de la vacuna SRP cuando se administraron tres dosis en lugar de dos osciló entre el 61 y el 88%, y una de las estimaciones fue estadísticamente significativa (78,1%, IC del 95%, 60,9-87,8%).³⁴ En este estudio se observó también que los estudiantes a los que se habían administrado dos dosis de vacuna ≥ 13 años antes del brote epidémico presentaban un riesgo de contraer la enfermedad más de ocho veces mayor que aquellos a los que se había administrado la segunda dosis de vacuna en el curso de los 2 años anteriores al brote. Diversos estudios han puesto de manifiesto que la administración de una tercera dosis de vacuna SRP es segura, y se ha detectado una baja incidencia de efectos adversos leves.³³

Vacuna frente al virus de la hepatitis B

El riesgo de contagio del VHB por parte del PS se ha reducido espectacularmente con el paso del tiempo; el número de infecciones por el VHB entre el PS disminuyó aproximadamente un 98% entre 1983 y 2010, desde 17.000 infecciones agudas por el VHB en el primero de esos años hasta 263 en el último.³⁷ Esta disminución se debió probablemente al aumento de las precauciones en el trabajo y a la vacunación previa a la exposición del PS al VHB. Según los datos de encuestas sanitarias nacionales, se calcula que en EE. UU. en la actualidad viven alrededor de 850.000 personas infectadas por el VHB.³⁸ En estudios basados en datos obtenidos examinando personas procedentes de otros países que emigran a EE. UU. y en datos censales, se ha estimado que la prevalencia total de hepatitis B crónica puede alcanzar los 2,2 millones de personas, lo que indica que los datos obtenidos en las encuestas sanitarias nacionales pueden constituir una subestimación de la situación real. Las personas nacidas en el extranjero componen aproximadamente el 95% de los nuevos casos de infección crónica diagnosticados en EE. UU.; la prevalencia de la infección crónica por el VHB en esta población es aproximadamente del 3,5%, y la mayoría de las infecciones crónicas por el VHB en EE. UU. afectan a personas procedentes de Asia y de las islas del Pacífico.³⁸

El contagio de la hepatitis B es un peligro importante que corre el PS debido a distintas razones. En primer lugar, el PS se ve expuesto con cierta frecuencia a contacto percutáneo con sangre. En el EPINet Report de 2015, obtenido analizando datos de múltiples hospitales, se concluyó que la incidencia de lesiones percutáneas fue del 31,7 por 100 del promedio de censo diario (PCD), y estas cifras fueron del 38,5 por 100 del PCD en hospitales universitarios y del 19,9 por 100 del PCD en los que no lo eran.³⁹ En segundo lugar, la hepatitis B es muy contagiosa y se puede transmitir sin sangre visible.³⁷ En tercer lugar, el VHB sobrevive muy bien en condiciones ambientales normales, como demuestra el hecho de que se mantiene viable

durante al menos 1 semana tras la desecación y el almacenamiento a 25 °C en presencia de una humedad relativa del aire del 42%.⁴⁰ En cuarto lugar, el VHB es más contagioso que el VIH y que el virus de la hepatitis C. En estudios llevados a cabo con PS que había sufrido alguna lesión con agujas contaminadas con sangre que contenía VHB, se observó que el riesgo de sufrir una hepatitis sintomática fue del 22-31% cuando la sangre contenía HBsAg y HBeAg; el riesgo de seroconversión fue, en este caso, del 37-62%.³⁷ Por el contrario, cuando la sangre contenía HBsAg, pero no HBeAg, el riesgo de sufrir una hepatitis sintomática fue solo del 1-6%, y el de seroconversión, del 23-37%.³⁷ El riesgo de transmisión de la enfermedad mediante contacto con las superficies mucosas o la piel no intacta no se ha cuantificado, pero parece ser mucho menor que el debido a exposición percutánea. Se ha descrito la transmisión del VHB a través de exposición ocular;⁴¹ se conoce también un caso en que resultaron contagiados varios pacientes a los que extrajo sangre arterial un neumólogo con una dermatitis exudativa grave.⁴² La alta incidencia de hepatitis B antes de la era de la vacuna contra el VHB entre el personal hospitalario que no recordaba haber sufrido exposición percutánea alguna se ha atribuido a la inoculación inadvertida a través de las mucosas o de pequeñas lesiones cutáneas.⁴³ En quinto lugar, la hepatitis B crónica sigue siendo una enfermedad frecuente, y muchos pacientes no saben que están infectados. Por último, una parte importante del PS sigue sin estar vacunado. Los CDC han constatado que en 2015 solamente el 74,1% del PS de más de 18 años que realizaba tareas asistenciales directas se encontraba adecuadamente vacunado contra la hepatitis B.⁴⁴ La transmisión de la hepatitis B a través de instrumentos médicos o superficies contaminadas está bien demostrada. Se han descrito brotes hospitalarios de infección por el VHB asociados a un inyector a presión contaminado con sangre, un endoscopio, viales multidosis de medicamentos, electrodos para electroencefalografía, lancetas para obtención de sangre capilar, y agujas y jeringas reutilizadas.⁴⁵

El mejor método para prevenir la infección por el VHB del PS con actividad asistencial es la vacunación contra el VHB antes de que empiece a atender directamente a los pacientes de todo el que pueda verse expuesto a sangre o líquidos corporales. La Occupational Safety and Health Administration (OSHA) obliga a todos los empleadores que contraten trabajadores que puedan correr peligro en este sentido a proporcionarles la posibilidad de vacunación contra la hepatitis B, así como de proporcionar PPE a todos los que se hayan visto expuestos a un posible contagio.⁴⁶ Transcurridos 1-2 meses desde la administración de la última dosis de vacuna, se debe someter al PS vacunado durante su formación o antes de establecer contacto directo con los pacientes a análisis para determinar el título de anticuerpos anti-HBs. El PS con > 10 mUI/ml de anti-HBs se considera inmunizado para toda la vida. El PS que no responda adecuadamente debe ser revacunado con tres dosis adicionales de vacuna, y se debe volver a determinar su situación inmunitaria

1-2 meses después de la última dosis (es decir, la sexta dosis). En los que, pese a esto, no respondan correctamente (es decir, no desarrollen > 10 mUI/ml de anti-HBs), hay que determinar el HBsAg. Se debe aconsejar a todo el que no responda a seis dosis de vacuna que, en caso de cualquier exposición a sangre o líquidos corporales, acuda inmediatamente para que le sea administrada de forma profiláctica inmunoglobulina frente a la hepatitis B (HBIG) (tabla 11-4). El PS que haya sido vacunado contra la hepatitis B mucho tiempo atrás, y especialmente el que se encuentre en período formativo, debe someterse a una evaluación de su situación inmunitaria según el algoritmo recomendado por los CDC.³⁷

Tabla 11-4

Protocolo de actuación tras la exposición percutánea o mucosa del personal sanitario a sangre o líquidos corporales, según su situación vacunal e inmunitaria

Situación del PS	Determinaciones posteriores a la exposición		Profilaxis posterior a la exposición		
	Paciente fuente (HBsAg)	PS (anti-HBs)	HBIG ^a	Vacunación	Pruebas serológicas tras la vacunación ^b
Respuesta documentada ^c tras un ciclo completo (≥ 3 dosis)	No es precisa ninguna acción				
Ausencia de respuesta documentada ^d tras dos ciclos completos	Positivo o desconocido	— ^e	2 dosis de HBIG con un intervalo de 1 mes	—	No procede
	No es precisa ninguna acción				
Respuesta desconocida tras un ciclo completo	Positivo o desconocido	< 10 mUI/ml ^e	1 dosis de HBIG	Revacunación inicial	Sí
	Negativo	< 10 mUI/ml	No		
	Cualquier resultado	≥ 10 mUI/ml	No es precisa ninguna acción		
No vacunado, vacunación incompleta, renuncia a la vacunación	Positivo o desconocido	— ^e	1 dosis de HBIG	Vacunación completa	Sí
	Negativo	—	No	Vacunación completa	Sí

Anti-HBs, anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; *HBIG*, inmunoglobulina anti-VHB; *HBsAg*, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; *PS*, personal sanitario.

^a Si está indicada, la HBIG se debe administrar por vía intramuscular lo antes posible después de la exposición. No se conoce la eficacia de la HBIG cuando se administra > 7 días después de una exposición percutánea o a través de mucosas o piel no intacta. La dosis recomendada de HBIG es de 0,06 ml/kg.

^b Debe realizarse 1-2 meses después de la administración de la última dosis del ciclo de vacunación contra la hepatitis B (y 4-6 meses después de la administración de HBIG, para evitar la detección de anti-HBs administrados de forma pasiva); se debe utilizar un método cuantitativo capaz de detectar concentraciones de anti-HBs con efecto protector (≥ 10 mUI/ml).

^c Se considera que una persona ha respondido a la vacunación cuando la concentración de anti-HBs es ≥ 10 mUI/ml tras la administración de ≥ 3 dosis de vacuna (ciclo completo).

^d Se considera que una persona no ha respondido a la vacuna cuando la concentración de anti-HBs es < 10 mUI/ml tras la administración de ≥ 6 dosis de vacuna (dos ciclos completos).

^e El PS con anti-HBs < 10 mUI/ml o el que no ha sido vacunado o lo ha sido de forma incompleta y se ve expuesto a un paciente portador de HBsAg, o del cual se desconoce si es portador o no, debe ser sometido inmediatamente a pruebas para detectar una infección por el VHB y, aproximadamente 6 meses después, a pruebas de seguimiento. La prueba inicial consiste en determinar los anticuerpos anti-HBc totales; a los 6 meses se determinan el HBsAg y los anticuerpos anti-HBc totales.

Esta tabla es una adaptación de la que aparece en los estudios Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. MMWR Recomm Rep 2013;62(RR-10):1–19; y Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 2018;67(No. 1):1–31.

Según los CDC y el ACIP, un ciclo de tres dosis de vacuna contra el VHB administrado a los 0, 1 y 6 meses da lugar a una respuesta de anticuerpos protectores en alrededor del 30-55% de los adultos sanos con una edad ≤ 40 años tras la administración de la primera dosis, en el 75% después de la segunda dosis y en $> 90\%$ tras la tercera dosis.⁵ Una vez rebasados los 40 años, la respuesta de anticuerpos protectores tras la administración de tres dosis de vacuna se produce en $< 90\%$, y al llegar a los 60 años solo el 75% aproximadamente de los sujetos desarrolla una concentración de anticuerpos suficiente para conferir protección. La respuesta a la vacunación contra la hepatitis B se ve afectada negativamente por el tabaquismo, la obesidad, factores génicos y la inmunodepresión.⁵ La vacuna se debe administrar en el deltoides, ya que la administración en la nalga se ha asociado a respuestas más débiles de anticuerpos.⁴⁷ Se ha comprobado que en los sujetos que responden correctamente, la protección frente a la infección sintomática y crónica por el VHB persiste durante > 22 años.⁴⁸

Vacuna contra la varicela

Antes de la introducción de la vacuna contra la varicela en 1995, esta enfermedad era muy frecuente; más de 4 millones de personas la padecían todos los años, entre 10.500 y 13.000 tenían que ser hospitalizados y entre 100 y 150 fallecían cada año a consecuencia de ella.⁴⁹ Desde la aparición de la vacuna contra la varicela se ha producido un descenso espectacular del número de casos de varicela y de ingresos hospitalarios y fallecimientos por esta enfermedad.⁴⁹ No obstante, puesto que la varicela se puede contraer por la exposición a pacientes con varicela o herpes zóster, sigue siendo posible verse expuesto al virus en entornos sanitarios. Se han descrito múltiples brotes hospitalarios de varicela.⁵ La varicela pueden introducirla en el hospital pacientes, trabajadores o visitantes infectados. En algunas ocasiones, el caso índice del brote se encontraba en fase de incubación de la enfermedad.⁵⁰ La transmisión hospitalaria se ha atribuido a retrasos en el diagnóstico o en la comunicación de casos de varicela o herpes zóster, así como a la lentitud en la puesta en marcha de medidas de control. Se han descrito casos de transmisión de varicela por vía respiratoria en hospitales y en otros entornos sanitarios a partir de pacientes con varicela o herpes zóster,

que han afectado a PS o pacientes que no habían tenido contacto directo con el paciente índice.⁵⁰ Los estudios y los marcadores epidemiológicos han confirmado que el flujo de aire relativo en las habitaciones ocupadas por los pacientes índice influye de forma importante en la transmisión de la varicela a los sujetos proclives.⁵¹ Se ha detectado ADN del virus de la varicela-zóster (VVZ) mediante PCR a 1,2-5,5 m de distancia de las camas ocupadas por los pacientes con varicela, así como en el aire de las habitaciones en las que se encontraban pacientes inmunodeprimidos con herpes zóster.⁵²

Aunque todos los pacientes proclives que se encuentren en un entorno sanitario presentan riesgo de infección grave y complicaciones por varicela, este riesgo aumenta en determinados grupos de pacientes no inmunizados: 1) mujeres embarazadas; 2) hijos prematuros de madre sensible; 3) recién nacidos con < 28 semanas de gestación o con peso $\leq$ 1.000 g, independientemente del estado inmunitario de la madre, y 4) personas inmunodeprimidas de cualquier edad (incluidos sujetos sometidos a tratamientos inmunodepresores, con enfermedades malignas o inmunodeficientes).

Los CDC y el ACIP recomiendan que se verifique si todo el PS se encuentra inmunizado frente a la varicela.⁵ Los requisitos para considerar a una persona inmunizada consisten en: 1) documentación por escrito de haber sido vacunado con dos dosis de vacuna contra la varicela separadas al menos 4 semanas entre sí; 2) pruebas analíticas positivas de inmunidad frente a la varicela o enfermedad confirmada mediante pruebas analíticas; 3) diagnóstico o verificación de antecedentes de varicela por parte de un PS (si esto no está bien documentado, los antecedentes de varicela no deben considerarse válidos, ya que hay otras enfermedades parecidas a la varicela atípica leve), o 4) diagnóstico o verificación de antecedentes de herpes zóster por parte de un PS.⁵ El PS sin pruebas de inmunización debe ser vacunado con dos dosis de vacuna contra la varicela administradas con 4-8 semanas de separación. Si transcurren > 8 semanas después de la primera dosis, se puede administrar la segunda dosis sin necesidad de reiniciar el protocolo. El PS sanitario vacunado recientemente contra la varicela puede realizar todas sus actividades laborales con normalidad; no obstante, el PS que presente una erupción cutánea tras la vacunación debe evitar el contacto con personas que puedan carecer de inmunidad frente a la varicela y presenten riesgo de enfermedad grave y complicaciones, hasta que desaparezcan todas las lesiones (es decir, hasta que se desprendan las costras) o, si se trata de lesiones que no formen costra (solo máculas y pápulas), hasta que no hayan aparecido nuevas lesiones en las 24 h anteriores. Es importante tener en cuenta que los reactivos para el diagnóstico de la inmunidad inducida por enfermedad comerciales suelen carecer de la sensibilidad suficiente como para detectar la inmunidad inducida por la vacuna (es decir, pueden dar falsos resultados negativos).⁵ No se han llevado a cabo estudios concienzudos de evaluación de la eficacia y la efectividad de la vacuna en los adultos. Los estudios sobre la efectividad de la vacuna contra la varicela en los niños

indican que la administración de una sola dosis previene entre el 80 y el 85% de los casos de todo tipo de varicela, y que la efectividad a la hora de prevenir las formas moderadas y graves de la enfermedad es > 95%.^{5,53} En un estudio con adultos a los que se administraron dos dosis de vacuna contra la varicela separadas 4 u 8 semanas, y que resultaron expuestos después a la varicela en su hogar, se estimó una disminución del 80% del número de casos esperados.⁵

Vacuna contra la gripe

La protección del PS y de los pacientes contra el contagio de la gripe es un tema de salud pública de extrema importancia.⁵⁴ La gripe presenta una distribución universal, con una incidencia anual estimada del 5-10% en los adultos y del 20-30% en los niños.⁵⁴ La infección puede conducir al ingreso hospitalario y la muerte, especialmente entre los grupos de más alto riesgo. Los CDC estiman que en EE. UU. se dan anualmente entre 9.200.000 y 35.600.000 casos, que originan entre 140.000 y 710.000 ingresos hospitalarios y entre 12.000 y 56.000 muertes.⁵⁵ La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que estas epidemias anuales dan lugar a 3-5 millones de casos de enfermedad grave y aproximadamente a entre 290.000 y 650.000 fallecimientos por problemas respiratorios.⁵⁴ Hay determinados aspectos de la epidemiología de la gripe que conviene recordar: 1) la gripe se transmite con facilidad de persona a persona; 2) puede afectar a cualquier persona, independientemente del grupo de edad al que pertenezca; 3) la gripe estacional es un importante problema de salud pública que genera una alta morbilidad y mortalidad en las poblaciones de alto riesgo; 4) haber padecido gripe con anterioridad no garantiza la inmunidad, ya que el virus muta con frecuencia de año en año (deriva antigénica); 5) aunque se dispone de fármacos antivíricos, los virus de la gripe desarrollan resistencia a ellos, y 6) la mejor manera de prevenir la gripe es la vacunación.⁵⁶

La gripe asociada a la asistencia sanitaria es un problema a nivel mundial por varias razones.^{15,57,58} En primer lugar, los hospitales atienden a personas que presentan un alto riesgo de morbilidad y mortalidad si son infectados por el virus de la gripe; entre ellos se encuentran recién nacidos, personas mayores, enfermos crónicos (p. ej., personas con diabetes, cardiopatías, asma, neumopatías) y sujetos inmunodeprimidos. En segundo lugar, los brotes hospitalarios de gripe son frecuentes, y su control sigue constituyendo un serio reto. En tercer lugar, muchas veces la gripe no se llega a diagnosticar, debido a que muchas personas infectadas y con capacidad infectiva son asintomáticas o presentan síntomas leves; además, los signos y síntomas clínicos de la gripe se confunden fácilmente con los de otras enfermedades respiratorias debidas a otros microorganismos patógenos. Por otra parte, las personas con gripe pueden transmitir la infección antes de que aparezcan los síntomas. En cuarto lugar, los análisis moleculares han permitido demostrar

que la gripe se transmite de los pacientes al PS y viceversa. El PS puede actuar tanto como fuente de brotes hospitalarios como propagador de ellos.⁵⁴

Como señala la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), la vacunación del PS contra la gripe tiene varios objetivos: 1) prevenir la transmisión a los pacientes, incluso a los que tienen con menor capacidad de respuesta a la vacunación; 2) reducir el riesgo de que el PS contraiga la gripe; 3) generar «inmunidad de grupo», que protege tanto al PS como a los pacientes a los que no se puede administrar la vacuna, o que no son capaces de generar una buena respuesta de anticuerpos tras la administración de la misma; 4) mantener una plantilla de trabajadores sanos suficientemente numerosa durante los brotes epidémicos,⁵ y 5) ejemplificar la importancia de la vacunación de grupos completos.¹⁵ Se han llevado a cabo cuatro estudios clínicos aleatorizados por grupos y cuatro estudios observacionales en CLE u hospitales, en los que se ha demostrado que la vacunación del PS va asociada a un «efecto protector significativo frente a la enfermedad seudogripal y frente a la gripe confirmada mediante pruebas analíticas».⁵⁹ Debido a todo esto, los CDC,^{5,9,57} la OMS⁶⁰ y muchas otras organizaciones profesionales recomiendan la vacunación anual de todo el PS. No obstante, alcanzar una situación óptima de vacunación del PS contra la gripe constituye un reto difícil por dos motivos: 1) la efectividad de la vacuna varía de año en año, dependiendo de la mayor o menor correspondencia entre las cepas víricas utilizadas en la elaboración de la vacuna y las cepas víricas circulantes, y 2) la vacuna se debe administrar anualmente. Además, una parte importante del PS muestra reservas con respecto a la vacunación; hay algunos que piensan, equivocadamente, que la administración de la vacuna puede provocar la gripe.

Los CDC verificaron las tasas de vacunación del PS durante la campaña de la gripe de 2016-2017, comprobando que el 78,6% de los que respondieron a la encuesta habían sido vacunados.⁶¹ Esta cifra fue parecida a la observada en las tres campañas anteriores de vacunación. Según este informe de los CDC, la vacunación siguió estando más extendida entre el PS que trabajaba en hospitales (92,3%), y menos entre el que trabajaba en el entorno ambulatorio (76,1%) y en CLE (68%). Al igual que en campañas anteriores, la cobertura fue máxima entre el PS al que sus empleadores exigieron la vacunación (96,7%), y mínima entre aquellos a los que no se exigió, promovió u ofertó *in situ* (45,8%). En conjunto, la tasa de vacunación en 2016-2017 fue máxima entre los médicos (95,8%), el personal de enfermería (92%), los auxiliares de clínica (92,6%) y los farmacéuticos (93,7%), y mínima entre otro PS clínico (80%), ayudantes (69,1%), y PS no clínico (73,7%).⁶¹ No obstante, en el entorno hospitalario, la cobertura vacunal fue de alrededor del 90% o superior en todos los estamentos laborales, incluidos los ayudantes y el personal sin actividad clínica.

Se han revisado los impedimentos y las soluciones para conseguir mayores tasas de vacunación contra la gripe entre el PS; entre unos y otras se encuentran: 1) dificultades para acceder a la vacunación (solución:

vacunación durante las horas libres, carros móviles de vacunación, vacunación en reuniones del personal y de los departamentos, provisión de personal y recursos adecuados);² 2) coste (solución: vacunación gratuita); 3) preocupación acerca de los efectos adversos de la vacunación (solución: formación dirigida, que incluya información específica para aclarar los falsos mitos acerca de la vacuna), y 4) otras (solución: liderazgo administrativo fuerte y viable, visibilidad de la vacunación de los principales líderes, renuncia activa por parte del PS que no quiera o no pueda ser vacunado, seguimiento detallado individual y colectivo del cumplimiento de las recomendaciones sobre vacunación, vigilancia epidemiológica de casos de gripe entre el PS). Se ha publicado además mucho material adicional acerca de la efectividad de diferentes métodos para mejorar la aceptación de la vacuna contra la gripe por parte del PS (tabla 11-5).^{15,54,62}

Tabla 11-5

Estrategias que, por sí solas o combinadas con otras, son eficaces para mejorar la cobertura vacunal del personal sanitario contra la gripe

- Carritos de vacunación desplazables
- Gratuidad de la vacuna
- Recursos humanos adecuados durante las campañas de vacunación
- Formación acerca de los beneficios y riesgos (o falta de riesgos) de la vacunación
- Incentivación de la vacunación
- Posibilidad de vacunación por la noche y en fin de semana
- Posibilidad de vacunación en lugares estratégicos (p. ej., reuniones, zonas comunes)
- Apoyo administrativo, incluida la visibilidad de la vacunación de personal clave
- Evaluación de la cobertura vacunal en cada establecimiento sanitario y unidad hospitalaria, y comunicación de los resultados a los administradores
- Sanciones para el personal no vacunado
- Vacunación como requisito para la contratación

Esta tabla se ha adaptado del estudio Weber DJ, Rutala WA, Schaffner W. Lessons learned: protection of healthcare workers from infectious disease risks. Crit Care Med 2010;38(suppl.):S306–S314.

Algunos de los sistemas para mejorar el cumplimiento de las recomendaciones sobre la vacunación contra la gripe por parte del PS deben exponerse con más detalle: 1) la utilización de formularios de renuncia; 2) la exigencia a los miembros del PS que no puedan o no quieran vacunarse contra la gripe de llevar una mascarilla quirúrgica cuando estén atendiendo pacientes o se encuentren en unidades en las que haya pacientes, y 3) la vacunación obligatoria contra la gripe.⁵⁴ Las directrices de la SHEA sobre la vacunación del PS contra la gripe publicadas en 2005 recomendaban como sistema para incrementar la tasa de vacunación la utilización de formularios de renuncia que debían ser cumplimentados y firmados por el PS que no

quisiera ser vacunado.⁶² En estos formularios se señalaban los riesgos que suponen para el PS y para sus pacientes la negativa a vacunarse. El seguimiento de esta iniciativa ha demostrado que la utilización de estos formularios incrementa solo marginalmente la tasa de vacunación entre el PS, incluso cuando se combina con otras estrategias en este sentido. En múltiples estudios se ha demostrado que tras la introducción de formularios de renuncia, las coberturas vacunales seguían siendo < 80%⁶³⁻⁶⁵ y, en muchas ocasiones, < 70%.⁶⁶ En las directrices revisadas de 2010, la SHEA afirma que la utilización de formularios de renuncia no debe utilizarse como método principal para intentar incrementar las tasas de vacunación.¹⁵

Otra estrategia que se ha recomendado consiste en obligar al PS no vacunado a utilizar mascarillas quirúrgicas durante la temporada de gripe.¹⁵ Se han hecho una serie de puntualizaciones sobre este sistema de la obligatoriedad de utilización de mascarillas. En primer lugar, poner en marcha una medida de este tipo es complicado desde un punto de vista logístico (es decir, no es sencillo identificar a los miembros del PS que deben utilizar mascarilla durante la asistencia clínica). Se ha comprobado que no es fácil identificar a estas personas sin estigmatizar a los que rechazaron la vacunación o no pudieron vacunarse debido a la existencia de contraindicaciones. En segundo lugar, no está demostrado que la utilización de mascarillas por parte del PS no inmunizado proteja a los pacientes frente a la gripe. Thomas ha publicado una revisión en la que concluye que en ninguno de los cuatro estudios clínicos aleatorizados sobre utilización de mascarillas (dos de observación directa y otros dos no) se ha podido demostrar la existencia de un efecto protector, debido a la falta de potencia de los estudios, bien por el tamaño insuficiente de la muestra o como consecuencia de la baja prevalencia de gripe.⁶⁷ En tercer lugar, aunque en una revisión de los métodos utilizados para prevenir la gripe en uno de los estados de EE. UU. se puso de manifiesto que muchos establecimientos sanitarios obligaban al PS no inmunizado a utilizar mascarillas, no hubo uniformidad en cuanto a los lugares donde se debían utilizar tales mascarillas (es decir, en todo el establecimiento, en las unidades de atención al paciente o al proporcionar atención médica [es decir, en un radio de 2 m]), y no se evaluaron ni el incumplimiento de la normativa ni las penalizaciones aplicadas por dicho incumplimiento.⁶⁸

La estrategia que ha tenido más éxito a la hora de incrementar la tasa de vacunación del PS ha sido el establecer la vacunación como requisito indispensable para la contratación (es decir, vacunación «obligatoria»). Los hospitales en que se ha utilizado esta estrategia excluyen de la vacunación al PS que tenga alguna contraindicación clínica para la administración de la vacuna, y en algunos también se exceptúa a personas que alegan motivos religiosos para no vacunarse. En múltiples informes sobre la situación en hospitales en los que se ha utilizado esta estrategia se concluye que la cobertura vacunal superó el 95%.^{66,69-72} Cada vez hay más hospitales en EE.

UU. en los que la vacunación contra la gripe es una condición necesaria para la contratación.⁶¹ Se han planteado dudas acerca de los aspectos éticos de la «obligatoriedad» de la vacunación del PS. Sin embargo, muchas sociedades profesionales han respaldado esta estrategia, alegando que la vacunación del PS contra la gripe protege tanto al propio PS como a sus pacientes.^{54,62}

En conclusión, la gripe provoca una considerable morbilidad y mortalidad todos los años en todo el mundo, y la gripe asociada a la atención sanitaria es frecuente. El PS puede originar infecciones de los pacientes y puede propagar los brotes hospitalarios. Todo el PS debe ser vacunado contra la gripe una vez al año para protegerse a sí mismo y a los demás. Se han utilizado diversos sistemas en los establecimientos sanitarios para mejorar la cobertura vacunal entre el PS, con diferentes grados de éxito; la mayoría de estos sistemas mejoraron su eficacia al utilizarse conjuntamente (v. [tabla 11-5](#)). El único sistema con el que se ha conseguido consistentemente una cobertura > 95% ha sido la exigencia al PS de vacunarse contra la gripe como condición para la contratación.

Vacuna contra la tos ferina

La mayor incidencia anual de tos ferina registrada en EE. UU. se produjo en 1934, con más de 260.000 casos declarados.⁷³ Tras la introducción de las vacunas contra la tos ferina en la década de los cuarenta, una época en que era frecuente que se registrasen más de 100.000 casos anuales, las estadísticas se redujeron espectacularmente, y cayeron por debajo de los 10.000 casos en 1965. A lo largo de la década de los ochenta, el número de casos declarados de tos ferina empezó a aumentar gradualmente, y en 2015 se declararon en todo el país más de 20.000 casos. Entre las posibles causas de este aumento del número de casos y de la ineficacia de las vacunas contra la tos ferina se encuentran las siguientes: 1) la disminución de la concentración de anticuerpos a lo largo del tiempo; 2) una respuesta celular de linfocitos T cooperadores (Th) Th1/Th2 frente a una respuesta Th1/Th17; 3) una composición antigénica incompleta; 4) el desequilibrio de antígenos en las vacunas; 5) la supresión de epítomos enlazados, y 6) la aparición de cepas de *Bordetella pertussis* carentes de pertactina.⁷⁴⁻⁷⁷

Los CDC han señalado que la tos ferina es una enfermedad frecuente (endémica) en EE. UU., con máximos de incidencia cada cierto número de años y con frecuentes brotes epidémicos.⁷⁸ En 2012, el año más reciente con una incidencia alta, los Estados declararon 48.277 casos de tos ferina, y hay muchos más casos que no se declaran. En los University of North Carolina Hospitals, la tos ferina constituye en la actualidad la fuente de exposición a enfermedades infecciosas más evaluada (Weber, datos no publicados, 1994-2015). Se han descrito numerosos brotes hospitalarios de tos ferina, algunos de ellos originados por un PS infectado.⁷⁹ Estos brotes hospitalarios se producen debido a varias causas: 1) miembros del PS no vacunados con Tdpa; 2) la falta de detección y aislamiento adecuado de los pacientes

infectados; 3) la falta de administración de profilaxis antibiótica al personal expuesto, y 4) la no concesión de la baja laboral inmediata al personal sintomático.⁷⁹

En 2006, los CDC recomendaron a los establecimientos hospitalarios y ambulatorios la vacunación del PS con Tdpa, así como la utilización de estrategias para maximizar el porcentaje de sujetos vacunados (p. ej., información sobre las ventajas de la vacunación, facilidad de acceso a ella, provisión gratuita de Tdpa).⁸⁰ Los CDC recomendaron también que, al no estar autorizada la administración de dosis múltiples de Tdpa, tras la vacunación con Tdpa el PS debería ser vacunado con las correspondientes dosis de recuerdo de Td o toxoide tetánico, según las directrices publicadas previamente.⁸⁰ En el Immunization Schedule for Adults publicado en 2018, los CDC aclararon en qué consiste la vacunación con Tdpa en la «edad adulta»; se trata de administrar la vacuna a personas adultas a las que no se ha administrado previamente, sea adulto o niño (edad recomendada 11-12 años), una dosis de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna acelular frente a la tos ferina (Tdpa), seguida cada 10 años de dosis de recuerdo de los toxoides diftérico y tetánico (Td).⁹ Por tanto, no se deben administrar dosis adicionales de Tdpa a las personas adultas que hayan sido vacunadas con Tdpa en la adolescencia, incluso aunque más tarde emprendan una carrera como PS. Las profesionales sanitarias embarazadas deben derivarse a su médico de atención primaria, ya que se recomienda la administración de una dosis de vacuna Tdpa durante cada embarazo para proteger al recién nacido frente a la tos ferina.^{29,81}

El efecto protector de la vacuna Tdpa contra la tos ferina decae con el paso del tiempo.⁸²⁻⁸⁴ Como las directrices actuales de los CDC y del ACIP recomiendan una única dosis de Tdpa, incluso si la persona fue vacunada en su adolescencia (es decir, a los 11-12 años), es probable que la mayoría del PS presente a largo plazo una protección vacunal inadecuada frente a la tos ferina.

Vacunas contra *Neisseria meningitidis*

La incidencia de enfermedad meningocócica invasora ha ido decreciendo en EE. UU. desde finales de la década de los noventa, y se encuentra en la actualidad en mínimos históricos.⁸⁵ En 2016 se declararon a los CDC aproximadamente 370 casos en total.

En la actualidad, se dispone en EE. UU. de dos tipos de vacuna antimeningocócica: 1) la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente, que confiere protección frente a los serogrupos A, C, W e Y, y 2) la vacuna antimeningocócica frente al serogrupo B.⁸⁶ Aunque la vacunación antimeningocócica del PS no se recomienda de forma sistemática, sí que está indicada en el caso del personal de microbiología que se ve expuesto con frecuencia a *N. meningitidis*, como, por ejemplo, al centrifugar líquido

cefalorraquídeo.⁵ En concreto, los microbiólogos deben ser vacunados tanto con la vacuna conjugada como con la que protege frente al serogrupo B.^{87,88} La vacunación del personal de microbiología es muy recomendable, porque se han descrito numerosos casos de enfermedad meningocócica invasora tras la exposición a meningococos en los laboratorios de microbiología.⁸⁹⁻⁹¹ Sejvar et al. han publicado una revisión de artículos aparecidos entre 1985 y 2001, en la que detectaron 16 casos de enfermedad meningocócica adquirida en el laboratorio, 8 de los cuales (50%) fueron mortales.⁹⁰ Calcularon una tasa de contagio de 13 por cada 100.000 microbiólogos entre 1996 y 2001, frente a la de 0,2 por 100.000 en la población general de adultos estadounidenses. En la actualidad, se recomienda que se administre a los microbiólogos que puedan verse expuestos a *N. meningitidis* una dosis de recuerdo de vacuna antimeningocócica conjugada cada 5 años; por el contrario, no existe ninguna recomendación en lo que se refiere a la administración de dosis de recuerdo de vacuna antimeningocócica contra el serogrupo B.

Profilaxis posterior a la exposición

Recomendaciones generales

Los CDC,² el ACIP,⁵ la American Academy of Pediatrics¹⁰ y la American Public Health Association⁹² han publicado todos ellos directrices generales sobre la PPE. Todo el PS debe ser informado al ser contratado o destinado a realizar determinadas actividades del modo y manera en que comunicar una posible exposición a una enfermedad infecciosa. En general, el PS debe rellenar un formulario de incidencia, mostrarlo a su supervisor para que lo firme y presentarlo en la unidad de salud laboral de la que dependa. Estas unidades deben estar disponibles para la presentación de estos formularios 24 h al día los 7 días de la semana. El formulario debe ser revisado por el personal de salud laboral y comunicado a los servicios o autoridades pertinentes. El PS que haya sufrido lesiones o exposiciones graves o potencialmente mortales debe derivarse al departamento de urgencias o al servicio clínico apropiado. Si también se han expuesto pacientes o visitantes, se debe informar de ello al servicio de medicina preventiva.

Debe existir un protocolo bien definido en el que se detallen los pasos que se deben seguir para evaluar y tratar al PS que haya podido verse expuesto a un microorganismo infeccioso. El asesoramiento adecuado al propio trabajador que ha sufrido la exposición es esencial. Se deben proporcionar siempre primeros auxilios, entre ellos la cura de las lesiones producidas por objetos cortantes o afilados o el cuidado de las superficies mucosas que hayan podido quedar expuestas (p. ej., enjuagado copioso de los ojos en casos de salpicadura). Se debe evaluar cuidadosamente también al paciente origen de la exposición, para constatar que efectivamente padece la enfermedad transmisible que ha declarado el trabajador afectado en su informe. En el caso de exposición a sangre o líquidos corporales, se deben llevar a cabo pruebas analíticas para determinar si el paciente es portador del VIH, el VHB o el VHC.

Hay muchas enfermedades infecciosas para las que existe la posibilidad de administrar PPE; entre muchas otras se encuentran la difteria, las hepatitis A y B, la infección por el VIH, la gripe, el sarampión, la infección meningocócica invasora, la tos ferina, la rabia, la varicela y el herpes zóster (tabla 11-6). Desgraciadamente, no hay disponible en la actualidad PPE para casos de exposición a la hepatitis C, la parotiditis ni la rubéola. La PPE puede consistir en fármacos antivíricos, antibióticos, preparados de Ig o vacunas. Los preparados de Ig pueden estar indicados como parte de la PPE en los casos de exposición a la hepatitis A (Ig), la hepatitis B (HBIG), el sarampión (Ig), la rabia (inmunoglobulina antirrábica [RIG]), el tétanos (inmunoglobulina tetánica [TIG]), la varicela y, potencialmente, el herpes zóster (es decir, herpes zóster diseminado o herpes zóster localizado en pacientes inmunodeprimidos; inmunoglobulina de la varicela-zóster [VariZIG]) y la

viruela (VIG). Es importante tener en cuenta que la profilaxis previa a la exposición con las vacunas recomendadas no se considera protección suficiente en casos de exposición a algunas enfermedades, como la tos ferina, la infección meningocócica y la difteria; en estos casos sigue estando indicada la PPE. La exposición a determinadas enfermedades requiere más de una modalidad de PPE; en este apartado nos centraremos en la utilización de vacunas como PPE para el PS.

Tabla 11-6

Recomendaciones sobre la profilaxis posterior a la exposición (PPE) de profesionales sanitarios expuestos a enfermedades prevenibles mediante vacunas

Enfermedad	PPE con vacuna	PPE con inmunoglobulina	Fármacos antimicrobianos
Sarampión	Sí, administrar en las primeras 72 h	Sí, administrar en los primeros 6 días; 0,25 ml/kg (40 mg de IgG/kg) (CDC) o 0,5 ml/kg (AAP)	—
Hepatitis B	Sí, administrar en los primeros 7 días; véase la tabla 11-4	Sí, véase la tabla 11-4	—
Varicela	Sí, mejor en los primeros 3-5 días (v. texto)	Sí, VariZIG (v. texto)	—
Gripe	No	No	Se pueden utilizar fármacos antivíricos para la profilaxis posterior a la exposición (v. texto)
Tos ferina	No	No	Se pueden utilizar antibióticos para la profilaxis posterior a la exposición (v. texto)
Enfermedad meningocócica	No	No	Se pueden utilizar antibióticos para la profilaxis posterior a la exposición (v. texto)
Hepatitis A	Sí, en los primeros 14 días	Sí	—
Rabia	Sí, lo antes posible (v. texto)	Sí, lo antes posible (v. texto)	—
Difteria	Sí (v. texto)	No	Sí (v. texto)

AAP, American Academy of Pediatrics [*Red Book*], 2015; CDC, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.

Sarampión

Los pacientes con sarampión deben ser hospitalizados en condiciones de aislamiento respiratorio (es decir, habitación individual con presión negativa, > 12 intercambios de aire por hora, aire eliminado directamente o recirculado a través de un filtro HEPA antes de su retorno).⁹³ Aunque la posibilidad de que la vacunación contra el sarampión no proteja adecuadamente al PS expuesto a pacientes infectados es baja (~ 1%), todos los trabajadores que atiendan a estos pacientes deben respetar las precauciones de transmisión aérea, aunque hayan sido vacunados.⁵ Si la exposición al sarampión se produce en un establecimiento sanitario, todo el PS no protegido debe ser evaluado inmediatamente para comprobar si existen o no pruebas de inmunidad.^{5,8} Se debe ofrecer al PS que no muestre señales de estar inmunizado una primera dosis de vacuna SRP, y se le debe excluir del trabajo durante los 5-21 días siguientes a la exposición.^{5,8} Los datos de que disponemos indican que la vacuna contra el sarampión de virus vivos, administrada durante las primeras 72 h tras la exposición al sarampión, previene la enfermedad o modifica su curso. Incluso aunque sea demasiado tarde para aplicar una PPE eficaz mediante la administración de la vacuna SRP, la vacunación puede proporcionar protección frente a las tres enfermedades en el futuro. Se debe impedir todo contacto con los pacientes al PS que no muestre pruebas de inmunidad y no haya sido vacunado tras la exposición; estas personas no deben acudir al lugar de trabajo desde 5 días después de la primera exposición hasta 21 días después de la última, incluso aunque después de la exposición se les haya administrado inmunoglobulina por vía intramuscular (IGIM). Los CDC⁵ y la American Academy of Pediatrics¹⁰ han publicado recomendaciones para la administración de inmunoglobulinas (que incluyen indicaciones y dosis). Las personas que hayan sido vacunadas con una dosis de SRP, siempre que esta vacunación esté bien documentada, pueden permanecer en su puesto de trabajo, y se les debe administrar una segunda dosis de SRP. La PPE con Ig dentro de los 6 días siguientes a la exposición con objeto de prevenir o modificar la enfermedad está especialmente indicada en el caso de mujeres embarazadas con signos serológicos de predisposición y en personas gravemente inmunodeprimidas. Cuando se administre Ig a una persona expuesta, esta debe permanecer en observación para detectar signos o síntomas de sarampión 28 días en lugar de los 21 habituales, ya que la administración de Ig puede prolongar el período de incubación.

Hepatitis B

Cuando un miembro del PS resulte expuesto a un paciente portador de HBsAg, se debe evaluar si es precisa la utilización de profilaxis, de acuerdo con el algoritmo recomendado por los CDC (v. [tabla 11-4](#)).⁹⁴ Se considera exposición una lesión percutánea o el contacto de una mucosa o piel no intacta con sangre o con ciertos líquidos corporales internos (p. ej., peritoneal,

pleural, cefalorraquídeo, pericárdico, sinovial).⁸ El contacto de la sangre o de algún líquido corporal del paciente con la piel intacta de un PS no se considera exposición. Salvo en el caso de que estén visiblemente contaminados con sangre, el contacto con los siguientes líquidos no se considera exposición ni requiere PPE frente a la hepatitis B: 1) sudor; 2) lágrimas; 3) saliva; 4) orina; 5) vómito; 6) esputo, y 7) heces.⁸ Los siguientes párrafos de este apartado se han extraído de las recomendaciones de los CDC y del ACIP para la prevención de la transmisión de la hepatitis B en EE. UU.⁹⁴

PS vacunado: en el caso del PS vacunado (con documentación escrita que acredite la administración de un ciclo completo de vacuna contra la hepatitis B) y con anti-HBs ≥ 10 mUI/ml demostrado, no es preciso determinar el HBsAg en el paciente fuente. Tampoco es necesaria PPE frente al VHB, independientemente de si el paciente es portador o no de HBsAg.⁹⁴ En el caso del PS vacunado (con documentación escrita que acredite la administración de un ciclo completo de vacuna contra la hepatitis B) cuya concentración de anti-HBs sea desconocida, se deben llevar a cabo lo más rápidamente posible tras la exposición las determinaciones de anti-HBs en el PS y de HBsAg en el paciente fuente (si este es conocido). La determinación de anti-HBs se debe realizar utilizando un método capaz de detectar concentraciones protectoras de anti-HBs (≥ 10 mUI/ml). Las pruebas realizadas al PS y al paciente fuente se deben llevar a cabo simultáneamente; no se debe esperar a conocer los resultados de la determinación de anticuerpos anti-HBs en el PS para determinar la presencia de HBsAg en el paciente fuente, ni al contrario.⁹⁴

Si la concentración de anti-HBs en el PS es < 10 mUI/ml y el paciente fuente es portador de HBsAg o se desconoce este dato, se debe administrar al PS una dosis de HBIG, y se le debe revacunar lo más rápidamente posible tras la exposición. La vacuna contra la hepatitis B se puede inyectar al mismo tiempo que la HBIG, pero en una localización anatómica diferente (p. ej., una en cada extremidad). Posteriormente, se deben administrar al PS dos dosis más de vacuna contra la hepatitis B, para completar el segundo ciclo (seis dosis en total si se tiene en cuenta el primer ciclo), según el calendario de vacunación. Para que la respuesta a la vacuna del PS quede registrada para futuras exposiciones, 1-2 meses después de la administración de la última dosis de vacuna se debe determinar la concentración de anticuerpos anti-HBs.

Si el PS presenta una concentración de anti-HBs < 10 mUI/ml y el paciente fuente no es portador de HBsAg, se debe administrar al PS una única dosis de vacuna contra la hepatitis B, y determinar 1-2 meses después la concentración de anti-HBs. Al PS cuya concentración de anti-HBs siga siendo < 10 mUI/ml se le debe revacunar con dos dosis más de vacuna (seis dosis en total si se tiene en cuenta el ciclo original). Para que la respuesta a la vacuna del PS quede registrada para futuras exposiciones, 1-2 meses después de la administración de la última dosis de vacuna se debe determinar la concentración de anticuerpos anti-HBs.

Si la concentración de anti-HBs del PS en el momento de la exposición es ≥ 10 mUI/ml, no es necesaria la PPE, independientemente de si el paciente

fuelle es portador o no de HBsAg.

En el caso del PS vacunado y cuya concentración de anticuerpos anti-HBs siga siendo < 10 mUI/ml después de dos ciclos completos de vacunación frente al VHB, al paciente fuente se le debe determinar el HBsAg lo antes posible tras la exposición. Si el paciente fuente es portador de HBsAg o si este dato se desconoce, se deben administrar al PS dos dosis de HBIG. La primera debe administrarse lo más rápidamente posible tras la exposición, y la segunda 1 mes más tarde. No se recomienda volver a administrar la vacuna contra la hepatitis B al PS expuesto a la enfermedad cuando ya se han administrado dos ciclos completos de vacuna. Si el paciente fuente no es portador de HBsAg, no es preciso administrar HBIG ni vacuna (v. [tabla 11-4](#)).

PS no vacunado: en el caso de PS no vacunado o vacunado de forma incompleta, se debe determinar lo antes posible si el paciente fuente es portador o no del HBsAg. Sin embargo, no es necesario comprobar si el PS no vacunado o incompletamente vacunado posee anticuerpos anti-HBs; hacerlo puede incluso conducir a errores, ya que la correlación entre una concentración de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml y la protección inducida por vacunación solo se ha demostrado en personas a las que se ha administrado un ciclo completo de vacuna. Si el paciente fuente es portador de HBsAg o si este dato no se conoce, se debe administrar al PS lo más rápidamente posible una dosis de HBIG y una dosis de vacuna contra la hepatitis B. La vacuna contra la hepatitis B se puede administrar al mismo tiempo que la HBIG, pero en diferente localización anatómica (p. ej., una en cada extremidad). Se debe administrar al PS un ciclo completo de vacunación contra la hepatitis B, de acuerdo con el calendario vacunal estándar. Para que la situación inmunitaria del PS quede registrada de cara a futuras exposiciones se debe determinar la concentración de anticuerpos anti-HBs entre 1 y 2 meses después de la administración de la última dosis de vacuna. Esta determinación se debe llevar a cabo utilizando un método que permita detectar concentraciones protectoras de anti-HBs (≥ 10 mUI/ml). Como la determinación de anti-HBs en el PS al que se ha administrado HBIG se debe llevar a cabo una vez que el anti-HBs administrado en forma de HBIG no sea detectable (6 meses después de la administración), en estas situaciones puede ser necesario aplazar la determinación de anti-HBs más de 1-2 meses tras la administración de la última dosis de vacuna (v. [tabla 11-4](#)).

Si el paciente fuente no es portador de HBsAg, se debe administrar al PS un ciclo completo de vacunación de acuerdo con el calendario estándar. La respuesta a la vacunación debe quedar registrada de cara a futuras exposiciones, llevándose a cabo la determinación de anticuerpos anti-HBs entre 1 y 2 meses después de la administración de la última dosis de vacuna (v. [tabla 11-4](#)).

La PPE se debe administrar lo antes posible, siempre antes de transcurridos 7 días desde la exposición. El PS con anti-HBs < 10 mUI/ml (o que no esté vacunado o esté vacunado de forma incompleta) y se exponga a un paciente fuente portador de HBsAg o a un paciente cuya situación en este sentido sea

desconocida debe someterse a pruebas de detección de infección por el VHB lo más pronto posible después de exposición y 6 meses después de ella. Inmediatamente después de la exposición se debe determinar la concentración total de anticuerpos frente al antígeno nuclear del VHB (anti-HBc) y, 6 meses después, las concentraciones de HBsAg y anti-HBc total.⁹⁴ No es necesario que el PS expuesto a un paciente fuente portador de HBsAg o a un paciente en que este dato no se conozca adopte medidas especiales para prevenir la transmisión secundaria durante el período de seguimiento; no obstante, no debe donar sangre, plasma, órganos, tejidos ni semen. Tampoco es preciso que el PS expuesto modifique sus hábitos sexuales ni evite el embarazo. Si una trabajadora sanitaria se encuentra en período de lactancia, no es necesario que la interrumpa. Tampoco es necesario restringir la labor asistencial de un PS expuesto para evitar la transmisión a los pacientes solamente por el hecho de haberse visto expuesto a un paciente fuente portador de HBsAg o a un paciente en que este dato no se conociera.⁹⁴

Varicela/herpes zóster

Los CDC,² el ACIP,⁵ la American Academy of Pediatrics¹⁰ y la American Public Health Association⁹⁰ han publicado directrices sobre la PPE en los pacientes con varicela o herpes zóster. La exposición al VVZ se define como el contacto estrecho con una persona infectada; ejemplos de contacto estrecho son compartir una habitación cerrada, el contacto cara a cara, etc. No existe unanimidad entre los expertos sobre qué duración debe tener el contacto; algunos señalan que basta con 5 min y otros alargan este tiempo hasta 1 h.⁵ Todos están de acuerdo, sin embargo, en que el contacto transitorio no es suficiente.¹⁰ La PPE con vacuna contra la varicela o con VariZIG depende de la situación inmunitaria del PS que se haya expuesto. Al PS que haya sido vacunado con dos dosis de vacuna y se vea expuesto al VVZ (procedente de pacientes con varicela, herpes zóster diseminado, o lesiones descubiertas de herpes zóster localizado) se le debe examinar diariamente entre los 8 y los 21 días posterior a la exposición en busca de fiebre, lesiones cutáneas y síntomas sistémicos compatibles con varicela. Al PS le puede examinar directamente el servicio de salud laboral o el departamento de medicina preventiva, o recibir instrucciones para que informen inmediatamente de la presencia de fiebre, cefalea, cualquier otro síntoma constitucional, o de la aparición de lesiones cutáneas atípicas. El PS debe ser relevado inmediatamente de su puesto de trabajo ante la aparición de cualquier síntoma.⁵ Al PS al que se haya administrado una dosis de vacuna y que se vea expuesto al VVZ se le debe vacunar con una segunda dosis antes de que transcurran 3-5 días tras la exposición (siempre y cuando hayan transcurrido 4 semanas desde la primera dosis). Después de la vacunación con esta segunda dosis, el protocolo es parecido al que se aplica a las personas que han sido vacunadas previamente con dos dosis. A los que no se haya administrado la segunda dosis, así como a los que esta dosis se haya administrado transcurridos > 5 días desde la

exposición, se les debe apartar de su puesto de trabajo durante 8-21 días desde la exposición (v. las restricciones de trabajo a continuación). El PS no vacunado que no presente ninguna otra prueba de estar inmunizado y que se vea expuesto al VVZ (procedente de pacientes con varicela, herpes zóster diseminado o lesiones descubiertas de herpes zóster localizado) puede tener capacidad infectante durante 8-21 días después de la exposición, y se le debe relevar durante este tiempo. Se les debe administrar vacunación posterior a la exposición lo antes posible. Si la infección se ha producido, la vacunación dentro de 3-5 días tras la exposición puede modificar el curso de la enfermedad. De todas maneras, la vacunación sigue estando indicada, aunque hayan transcurrido > 5 días desde la exposición, ya que promueve un efecto protector frente a futuras exposiciones (en caso de que el episodio actual no devenga en infección).

Para el PS que corra riesgo de enfermedad grave o para el cual la vacunación contra la varicela esté contraindicada (p. ej., mujeres embarazadas o personas inmunodeprimidas sin pruebas de inmunidad) se recomienda la administración de VariZIG. El nombre comercial de la inmunoglobulina de la varicela-zóster utilizado en la actualidad en EE. UU. es VariZIG.⁹³ Cuando la administración de VariZIG esté indicada, esta se debe llevar a cabo lo más pronto posible tras la exposición al VVZ; lo ideal es que se administre dentro de las 96 h siguientes a la exposición, y como muy tarde dentro los primeros 10 días. VariZIG se presenta en viales de 125 UI, y se debe administrar por vía intramuscular; la dosis recomendada es de 125 UI/10 kg de masa corporal, hasta un máximo de 625 UI (cinco viales). Si no se dispone de VariZIG, también se pueden administrar inmunoglobulinas por vía intravenosa (IGIV).¹⁰ Esta recomendación de uso de las IGIV se basa en el «mejor juicio de expertos», y está avalada por estudios en que se compararon los títulos de anticuerpos IgG frente al VVZ en preparados autorizados de IGIV con los medidos en pacientes a los que se había administrado VariZIG. No se dispone de datos clínicos que demuestren la efectividad de las IGIV en la PPE frente a la varicela.¹⁰ La dosis de IGIV recomendada para la PPE frente a la varicela es de 400 mg/kg administrados por vía intravenosa en una sola dosis.¹⁰ Hay que destacar el hecho de que la administración de VariZIG puede prolongar 1 semana el período de incubación, por lo que, cuando se administra VariZIG, la ausencia del trabajo se debe prolongar de 21 a 28 días.

Hay algunos expertos que recomiendan que, si la administración de VariZIG está indicada, pero no se dispone de ella, o cuando han transcurrido > 10 días desde la exposición, en el caso de pacientes inmunodeprimidos sin pruebas de inmunidad, la PPE puede consistir en la administración de aciclovir por vía oral (cuatro dosis diarias de 20 mg/kg; dosis diaria máxima 3.000 mg) o valaciclovir por vía oral (tres dosis diarias de 20 mg/kg; dosis diaria máxima 3.000 mg) desde el octavo día después de la exposición (7-10 días) y durante 7-14 días.¹⁰

Gripe

La vacuna contra la gripe no se puede utilizar como PPE debido a lo breve que es el período de incubación de la gripe. En su página web, los CDC explican que, al ser frecuentes las exposiciones durante la temporada de la gripe, no es aconsejable la profilaxis antivírica sistemática. Los CDC no recomiendan utilizar de forma extensa ni sistemática los medicamentos antivíricos con fines quimioprofilácticos, salvo en el caso de intervenciones encaminadas a controlar los brotes epidémicos en establecimientos sanitarios.⁹⁵ No obstante, la utilización de medicamentos antivíricos como quimioprofilaxis puede estar justificada en determinadas circunstancias, como: 1) prevención de la gripe en personas con alto riesgo de complicaciones debidas a la gripe durante las 2 semanas siguientes a la vacunación tras la exposición a una persona con gripe; 2) prevención de la gripe en personas con alto riesgo de complicaciones debidas a la gripe que no pueden vacunarse debido a contraindicaciones tras la exposición a una persona con gripe, y 3) prevención en personas con inmunodepresión grave o en otras que pudieran no responder adecuadamente a la vacuna contra la gripe, como las tratadas con medicamentos inmunodepresores, tras la exposición a una persona con gripe.⁹⁵ Para que un tratamiento quimioprofiláctico sea eficaz, los medicamentos antivíricos deben administrarse diariamente durante la exposición a la persona con gripe, y hasta 1 semana después del fin de la exposición. En personas a las que se administre quimioprofilaxis antivírica tras la vacunación con una vacuna contra la gripe de virus inactivados, se recomienda prolongar el tratamiento hasta que se desarrolle la inmunidad debida a la vacuna (la aparición de anticuerpos tras la vacunación tarda en producirse unas 2 semanas en los sujetos adultos y puede retrasarse aún más en los niños, dependiendo de la edad y de los antecedentes vacunales).

La utilización quimioprofiláctica de medicamentos antivíricos para controlar los brotes epidémicos en las personas de alto riesgo tratadas en instituciones sanitarias, como, por ejemplo, unidades de larga estancia, solo es aconsejable para el PS no vacunado. En el caso de empleados recién vacunados, se puede proponer la quimioprofilaxis antivírica en las primeras 2 semanas tras la vacunación (el tiempo necesario para el desarrollo de anticuerpos). La quimioprofilaxis también se puede administrar a todo el personal, independientemente de su situación vacunal, cuando el brote epidémico se deba a una cepa del virus que no corresponda a las utilizadas en la fabricación de la vacuna. Como se ha señalado anteriormente, una alternativa a la quimioprofilaxis para el PS consiste en vigilar cuidadosamente la posible aparición de signos y síntomas de la gripe y, si se da el caso, iniciar pronto el tratamiento antivírico.⁴ En el caso de brote epidémico en una institución sanitaria, la quimioprofilaxis antivírica debe administrarse durante un período mínimo de 2 semanas y debe prolongarse hasta 7 días después de la detección del último caso conocido.⁹⁵ Los medicamentos antivíricos que se pueden utilizar y las dosis que se vayan a

administrar se pueden consultar en las publicaciones de los CDC.⁹⁵

Tos ferina

La prevención de la transmisión de la tos ferina en los entornos sanitarios se basa en un rápido diagnóstico y un tratamiento temprano de los casos clínicos, en la instauración de medidas para prevenir la transmisión por gotículas, en la exclusión del trabajo del PS con capacidad infectiva y en la PPE.⁵ Los CDC,⁵ la American Academy of Pediatrics¹⁰ y la American Public Health Association⁹² han publicado directrices relativas al uso de medidas posterior a la exposición para el PS que se ha visto expuesto a la tos ferina. La exposición se define como un contacto estrecho (es decir, exposición cara a cara a menos de 1 m de distancia o contacto directo con secreciones respiratorias, nasales u orales) con un paciente sintomático.¹⁰

Los datos acerca de la conveniencia de la utilización de la PPE en el PS vacunado con Tdpa no son concluyentes; es posible que la PPE sea beneficiosa para el PS, aunque este esté vacunado con Tdpa.⁹⁶ Según los CDC y el ACIP, la profilaxis antimicrobiana posterior a la exposición está indicada en todo el PS que se haya expuesto sin la protección adecuada a la tos ferina y que pueda constituir, a su vez, una fuente de exposición para los pacientes con un riesgo de tos ferina grave (p. ej., recién nacidos hospitalizados y mujeres embarazadas). El resto del PS debe tratarse mediante una profilaxis antimicrobiana posterior a la exposición o someterse a un seguimiento diario durante 21 días desde la exposición, y se le debe tratar de inmediatamente si aparecen signos y síntomas de tos ferina.⁵ La vacuna Tdpa no se considera útil para la profilaxis en el PS no vacunado y expuesto a la tos ferina.

Bordetella pertussis es muy sensible *in vitro* a la eritromicina y a los nuevos macrólidos azitromicina y claritromicina. También es sensible al trimetoprim-sulfametoxazol. Se ha demostrado que la azitromicina es eficaz tanto para la profilaxis como para el tratamiento de la tos ferina. En la actualidad es el fármaco de elección, ya que, en comparación con la eritromicina, requiere un período más corto de tratamiento (5 frente a 7-14 días), dosis menos frecuentes (una frente a cuatro dosis diarias) y tiene menor tendencia a provocar problemas digestivos.¹⁰ La trimetoprim-sulfametoxazol es el fármaco recomendado para la quimioprofilaxis y el tratamiento de los pacientes que no toleren la administración de macrólidos, aunque no se ha evaluado su eficacia como fármaco quimioprofiláctico.¹⁰

N. meningitidis invasora

Se recomienda administrar quimioprofilaxis a todo el PS que haya tenido contacto estrecho y sin protección (es decir, sin haber utilizado mascarilla) con pacientes con una enfermedad meningocócica invasora, por ejemplo, mediante la administración de respiración boca a boca, la intubación

endotraqueal o la manipulación de tubos endotraqueales. La quimioprofilaxis debe recomendarse al PS incluso aunque el trabajador haya sido vacunado con la vacuna antimeningocócica conjugada o de polisacáridos.⁵ Debido a que el riesgo de enfermedad secundaria entre los contactos más estrechos es máximo inmediatamente después del inicio de la enfermedad en el paciente índice, la quimioprofilaxis antimicrobiana debería administrarse lo más rápidamente posible (lo ideal es que se administre < 24 h desde la identificación del paciente índice). Por la misma causa, es probable que la quimioprofilaxis administrada > 14 días después de la exposición tenga muy poca o ninguna utilidad. Los cultivos orofaríngeos o nasofaríngeos no sirven para determinar si la profilaxis es necesaria o no y pueden retrasar innecesariamente la adopción de esta medida preventiva.

Existen pruebas sólidas de que algunos antibióticos (es decir, rifampicina, ciprofloxacino, ceftriaxona) son muy eficaces (es decir, 90-95%) en la erradicación del meningococo en sus portadores; esta prueba es solo moderada en el caso de otros antibióticos (azitromicina, cefixima). El fármaco de elección para el tratamiento y la PPE es la azitromicina, administrada durante 5 días.¹⁰ La resistencia a los antibióticos macrólidos es inusual. En las mujeres embarazadas, el fármaco de elección es la ceftriaxona (una dosis de 250 mg por vía intramuscular; disuelta en lidocaína al 1% para reducir el dolor en el punto de inyección).¹⁰ Aunque se han descrito algunos casos de resistencia a la rifampicina y al ciprofloxacino, la resistencia meningocócica a los antibióticos utilizados en la quimioprofilaxis sigue siendo poco frecuente en EE. UU.

Vacuna para casos especiales: rabia

La rabia es fundamentalmente una enfermedad veterinaria.⁹⁷ Hay muy pocos casos descritos de transmisión entre seres humanos.⁹⁷ Los casos de rabia humana en EE. UU. son muy poco frecuentes, y solo se declaran entre uno y tres casos cada año.⁹⁸

En algunas ocasiones puede ser necesario administrar profilaxis antirrábica al PS que trabaje al aire libre (p. ej., personal de mantenimiento, vigilantes) y sufra una mordedura de un animal salvaje que pueda ser portador de la rabia (p. ej., zorros, mapaches, murciélagos, etc.). El peligro de transmisión de esta enfermedad suele ser causa de inquietud entre el PS que atiende a seres humanos con rabia, ya que las pruebas de detección del virus causante de la enfermedad en los líquidos corporales procedentes de las vías respiratorias superior e inferior de estos pacientes suelen ser positivas. Hay una revisión en que se afirma que ~30% de los PS que atendieron directamente a un paciente con rabia recibieron una PPE.⁹⁹ Los CDC recomiendan que la atención proporcionada a los pacientes con rabia confirmada o probable se realice adoptando solamente las precauciones estándar.⁹⁴ No obstante, dada la preocupación que esto genera entre el PS y el riesgo remoto de transmisión

de la rabia, el PS puede preferir utilizar dispositivos de protección personal para evitar el contacto con la saliva y las secreciones respiratorias del paciente (es decir, bata, guantes, protectores faciales, mascarillas y gafas protectoras). El PS no vacunado que se vea expuesto por vía mucosa o percutánea a un animal o ser humano con rabia debe recibir la PPE con una vacuna antirrábica y RIG, según las recomendaciones de los CDC.¹⁰⁰

Vacuna para casos especiales: hepatitis A

Se han descrito ocasionalmente brotes epidémicos de infección por el virus de la hepatitis A (VHA) en hospitales.¹⁰¹ Entre los factores de riesgo para la transmisión del VHA al PS se encuentran las actividades que incrementan el riesgo de contaminación oral-fecal, como atender a personas con una hepatitis A no diagnosticada; compartir alimentos, bebidas o cigarrillos con los pacientes, sus familiares u otros miembros del personal; morderse las uñas; manipular bilis sin tomar las precauciones adecuadas, y no lavarse las manos o no utilizar guantes cuando se atiende a pacientes infectados.¹⁰¹ No obstante, no se recomienda la vacunación sistemática del PS contra la hepatitis A, ya que los estudios de seroprevalencia indican que el PS no corre mayor riesgo de infección por el VHA por el hecho de atender a pacientes infectados.^{5,101} Los trabajadores de mantenimiento que puedan verse expuestos a aguas residuales tampoco presentan mayor riesgo de contagio de la hepatitis A, por lo que tampoco se deben vacunar.

La American Academy of Pediatrics afirma que para controlar los brotes epidémicos hospitalarios de hepatitis A, así como la PPE en el PS en contacto más estrecho con los pacientes infectados, se pueden utilizar la vacuna o la Ig.¹⁰ En estos casos solo se debe emplear la vacuna monovalente contra la hepatitis A, que debe administrarse dentro de los primeros 14 días siguientes a la exposición. Para la PPE también se puede utilizar la inmunoglobulina (0,02 ml/kg por vía intramuscular).¹⁰² En el caso de adultos de hasta 40 años, la PPE de elección es la vacuna, mientras que para el PS mayor de 40 años son preferibles las IGIV, ya que no existen datos acerca del comportamiento de la vacuna en este grupo de edad.¹⁰ No se conoce la eficacia de la vacuna ni de las inmunoglobulinas frente a la hepatitis A cuando se administra habiendo transcurrido más de 2 semanas desde la exposición.

Vacuna para casos especiales: difteria

Aunque antes de que se utilizasen las vacunas la difteria era una enfermedad muy extendida en EE. UU., hoy en día es una enfermedad muy inusual. En la década pasada se declararon a los CDC menos de cinco casos, aunque en el resto del mundo la enfermedad sigue siendo prevalente.¹⁰³ Es importante el hecho de que, incluso siendo tratada, la razón entre casos y mortalidad sigue siendo de ~10%.¹⁰⁴ El PS no presenta mayor riesgo de difteria que la

población general.⁵ Independientemente de su situación inmunitaria, cuando un miembro del PS se ve expuesto a secreciones nasofaríngeas procedentes de un paciente con difteria confirmada o probable se deben adoptar las siguientes medidas posterior a la exposición: 1) observación durante 7 días para detectar signos de enfermedad; 2) cultivo de *C. diphtheriae*, y 3) profilaxis antimicrobiana con eritromicina (1 g por vía oral durante 7-10 días) o una única inyección de penicilina G benzatina (1,2 millones de U por vía i.m. en una sola dosis).¹⁰ El PS asintomático que se haya visto expuesto también debe vacunarse con una dosis de recuerdo de Td si no le han sido administradas en los últimos 5 años dosis de recuerdo de alguna vacuna que contuviera el toxoide diftérico (si el PS no se hubiera vacunado en la adolescencia o en la edad adulta con Tdpa, es preferible administrarle directamente Tdpa).¹⁰ No se debe administrar antitoxina diftérica de origen equino al PS expuesto, ya que no existen pruebas de que la antitoxina ejerza efectos beneficiosos adicionales en las personas que ya han recibido profilaxis antimicrobiana.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los Dres. Emily Ciccone y Joseph D. Tucker su ayuda editorial. En este capítulo se incluye material presentado anteriormente en artículos publicados por Weber y Rutala. No obstante, el texto y las referencias se han actualizado para incluir todas las revisiones y nuevas recomendaciones de los CDC y el ACIP, y se presenta nuevo material.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. Workplace safety & health topics. Healthcare workers.
<http://www.cdc.gov/niosh/topics/healthcare/>.
2. Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, et al. Guideline for infection control in health care personnel. *Am J Infect Control*. 1998;26:289–354.
3. Weber DJ, Rutala WA, Schaffner W. Lessons learned: protection of healthcare workers from infectious disease risks. *Crit Care Med*. 2010;38(suppl):S306–S314.
4. Sebazco S. Occupational health. *APIC Text of Infection Control and Epidemiology*. Washington, DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology; 2014: 100.1–16.
5. Centers for Disease Control and Prevention Immunization of health-care personnel: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60(RR–7):1–45.
6. Talbot TR. Update on immunizations for healthcare personnel in the United States. *Vaccine*. 2014;32:4869–4875.
7. Sparks V. Immunization of healthcare personnel. *APIC Text of Infection Control and Epidemiology*. Washington, DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology; 2014: 103.1–36.
8. Weber DJ, Rutala WA. Occupational health update: focus on preventing the acquisition of infections with pre-exposure prophylaxis and postexposure prophylaxis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30:729–757.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States 2018.
<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html>.
10. American Academy of Pediatrics Immunization in health care personnel. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MS, Long SS, eds. *Red Book: 2015 Report of Communicable Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:95–98.
11. Centers for Disease Control, Prevention. *Epidemiology and*

Prevention of Vaccine-preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook. 13th ed. ; 2015.

<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>.

12. Kroger AT, Duchin J, Vazquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>.
13. Weber DJ, Consoli S, Sickbert-Bennett E, Miller MB, Rutala WA. Susceptibility to measles, mumps, and rubella in newly hired (2006-2008) healthcare workers born before 1957. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:655–657.
14. Troiani L, Hill 3rd JJ, Consoli S, Weber DJ. Varicella- zoster immunity in US healthcare personnel with self-reported history of disease. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36:1467–1468.
15. Talbot TR, Babcock H, Caplan AL, et al. Revised SHEA position paper: influenza vaccination of healthcare personnel. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:987–995.
16. Lee LM. Adding justice to the clinical and public health ethics arguments for mandatory seasonal influenza immunization for healthcare workers. *J Med Ethics.* 2015;41:682–686.
17. Maltezou HC, Poland GA. Immunization of health-care providers: necessity and public health policies. *Healthc (Basel).* 2016;4(3.).
18. National Vaccine Advisory Committee. Recommendations on strategies to achieve the Healthy People 2020 annual vaccine coverage goal for health care personnel. [nvac_adult_immunization_work_group.pdf](#).
19. Centers for Disease Control, Prevention Polio myelitis prevention in the United States: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2000;49(RR05):1–22.
20. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, et al. Human rabies prevention — United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR.* 2008;57(RR03):1–26: 28.
21. Petersen BW, Harms TJ, Reynolds MG, et al.;1; Use of vaccinia virus smallpox vaccine in laboratory and health care personnel at risk for occupational exposure to

- orthopoxviruses — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2015. *MMWR*. 2016;65(10):257–262.
22. Wright JG, Quinn CP, Shadomy S, et al. Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR*. 2010;59(RR06):1–30.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Traveler's Health: Vaccines, medicines, advice. <https://wwwnc.cdc.gov/travel>.
24. Centers for Disease Control, Prevention. *CDC Health Information for International Travel (Yellow Book)*; 2018. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home/>.
25. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58:309–318.
26. Talbot TR, Babcock H, Cotton D, et al. The use of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in healthcare personnel (HCP): guidance from the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:981–983.
27. Bazan JA, Mangino JE. Infection control and postexposure prophylaxis for the pregnant healthcare worker. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55:571–588.
28. Lynch L, Spivak ES. The pregnant healthcare worker: fact and fiction. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28:362–368.
29. 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 Recomm Rep*. 2013;62(07):131–135.
30. Centers for Disease Control and Prevention Summary of notifiable infectious diseases and conditions — United States, 2015. *MMWR Notif Dis*. 2017;64(53):1–143.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Measles. <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Mump cases and outbreaks. <https://www.cdc.gov/mumps/outbreaks.html>.
33. Centers for Disease Control, Prevention Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for use

- of a third dose of mumps virus–containing vaccine in persons at increased risk for mumps during an outbreak. *MMWR*. 2018;67:33–38.
34. Cardemil CV, Dahl RM, James L, et al. Effectiveness of a third dose of MMR vaccine for mumps outbreak control. *N Engl J Med*. 2017;377:947–956.
 35. Nelson GE, Aguon A, Valencia E, et al. Epidemiology of a mumps outbreak in a highly vaccinated island population and use of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine for outbreak control–Guam 2009 to 2010. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):374–380.
 36. Ogbuanu IU, Kutty PK, Hudson JM, et al. Impact of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine on a mumps outbreak. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1567–e1574.
 37. Centers for Disease Control, Prevention CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR–10):1–19.
 38. Centers for Disease Control and Prevention Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2018;67(No. 1):1–31.
 39. International Safety Center. *EPINet Report for Needlestick and Sharp Object Injuries*; 2015.
<https://internationalsafetycenter.org/exposure-reports/>.
 40. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet*. 1981;1(8219):550–551.
 41. Kew MC. Possible transmission of serum (Australia-antigen-positive) hepatitis via the conjunctiva. *Infect Immun*. 1973;7:823–824.
 42. Snyderman DR, Hindman SH, Wineland MD, Bryan JA, Maynard JE. Nosocomial viral hepatitis B. A cluster among staff with subsequent transmission to patients. *Ann Intern Med*. 1976;85:573–577.
 43. Ingerslev J, Mortensen E, Rasmussen K, Jørgensen J, Skinhøj P. Silent hepatitis-B immunization in laboratory technicians. *Scand J Clin Lab Invest*. 1988;48:333–336.
 44. Centers for Disease Control, Prevention Surveillance of

- vaccination coverage among adult populations - United States, 2015. *MMWR*. 2017;66(No. 11):1–28.
45. Weber DJ, Hoffmann KK, Rutala WA. Management of the healthcare worker infected with human immunodeficiency virus: lessons from nosocomial transmission of hepatitis B virus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991;12:625–630.
 46. US Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. OSHA Law and Regulations. <https://www.osha.gov/law-regs.html>.
 47. Lemon SM, Weber DJ. Immunogenicity of plasma-derived hepatitis B vaccine: relationship to site of injection and obesity. *J Gen Intern Med*. 1986;1:199–201.
 48. McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis*. 2009;200:1390–1396.
 49. Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring the Impact of Varicella Vaccination. <https://www.cdc.gov/chickenpox/surveillance/monitoring-varicella.html>.
 50. Weber DJ, Rutala WA, Hamilton H. Prevention and control of varicella-zoster infections in healthcare facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17:694–705.
 51. Josephson A, Gombert ME. Airborne transmission of nosocomial varicella from localized zoster. *J Infect Dis*. 1988;158:238–241.
 52. Sawyer MH, Chamberlin CJ, Wu YN, Aintablian N, Wallace MR. Detection of varicella-zoster virus DNA in air samples from hospital rooms. *J Infect Dis*. 1994;169:91–94.
 53. Seward JF, Marin M, Vázquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review. *J Infect Dis*. 2008;197(suppl 2):S82–S89.
 54. Weber DJ, Orenstein W, Rutala WA. How to improve influenza vaccine coverage of healthcare personnel. *Isr J Health Policy Res*. 2016;5:61.
 55. Centers for Disease Control and Prevention. Disease Burden of Influenza. <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/burden.htm>.
 56. World Health Organization. Influenza (seasonal). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.

57. Centers for Disease Control and Prevention Influenza vaccination of health-care personnel: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR02):1–16.
58. Vanhems P, Bénet T, Munier-Marion E. Nosocomial influenza: encouraging insights and future challenges. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29:366–372.
59. Ahmed F, Lindley MC, Allred N, Weinbaum CM, Grohskopf L. Effect of influenza vaccination of healthcare personnel on morbidity and mortality among patients: systematic review and grading of evidence. *Clin Infect Dis*. 2014;58:50–57.
60. World Health Organization. WHO recommendations for routine immunization – summary tables. Table 4, vaccination of health care workers.
http://www.who.int/immunization/policy/immunization_table
61. Centers for Disease Control and Prevention Influenza vaccination coverage among health care personnel - United States, 2016-17 influenza season. *MMWR*. 2017;66:1009–1015.
62. Talbot TR, Bradley SE, Cosgrove SE, Ruef C, Siegel JD, Weber DJ. Influenza vaccination of healthcare workers and vaccine allocation for healthcare workers during vaccine shortages. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:882–890.
63. LaVela SL, Hill JN, Smith BM, Evans CT, Goldstein B, Martinello R. Healthcare worker influenza declination form program. *Am J Infect Control*. 2015;43:624–628.
64. Ajenjo MC, Woeltje KF, Babcock HM, Gemeinhart N, Jones M, Fraser VJ. Influenza vaccination among healthcare workers: ten-year experience of a large healthcare organization. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:233–240.
65. Ribner BS, Hall C, Steinberg JP, et al. Use of a mandatory declination form in a program for influenza vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:302–308.
66. Talbot TR. Do declination statements increase health care worker influenza vaccination rates? *Clin Infect Dis*. 2009;49:773–779.
67. Thomas RE. Do we have enough evidence how seasonal influenza is transmitted and can be prevented in hospitals to implement a comprehensive policy? *Vaccine*.

- 2016;34:3014–3021.
68. Kim H, Lindley MC, Dube D, Kalayil EJ, Paiva KA, Raymond P. Evaluation of the impact of the 2012 Rhode Island health care worker influenza vaccination regulations: implementation process and vaccination coverage. *J Public Health Manag Pract.* 2015;21(3):E1–E9.
 69. Fricke KL, Gastañaduy MM, Klos R, Bégué RE. Correlates of improved influenza vaccination of healthcare personnel: a survey of hospitals in Louisiana. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:723–729.
 70. Miller BL, Ahmed F, Lindley MC, Wortley PM. Institutional requirements for influenza vaccination of healthcare personnel: results from a nationally representative survey of acute care hospitals–United States, 2011. *Clin Infect Dis.* 2011;53:1051–1059.
 71. Pitts S, Maruthur NM, Millar KR, Perl TM, Segal J. A systematic review of mandatory influenza vaccination in healthcare personnel. *Am J Prev Med.* 2014;47:330–340.
 72. Johnson JG, Talbot TR. New approaches for influenza vaccination of healthcare workers. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:363–369.
 73. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (whooping cough): Surveillance and Reporting. <https://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html>.
 74. Cherry JD. Epidemic pertussis and acellular pertussis vaccine failure in the 21st century. *Pediatrics.* 2015;135:1130–1132.
 75. Cherry JD. Pertussis: challenges today and for the future. *PLoS Pathog.* 2013;9(7):e1003418; *N Engl J Med.* 2012; 367:785–787.
 76. Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012–the resurgence of a vaccine-preventable disease. *Pediatrics.* 2015;135:1130–1132.
 77. Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics.* 2012;129:968–970.
 78. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (whooping cough): About Pertussis Outbreaks. <https://www.cdc.gov/pertussis/outbreaks/about.html>. Access 15 January 2015.
 79. Sydnor E, Perl TM. Healthcare providers as sources of vaccine-preventable diseases. *Vaccine.* 2014;32:4814–4822.
 80. Centers for Disease Control, Prevention Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid,

- reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-17):1-42.
81. Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2018;67(2):1-44.
82. Skoff TH, Martin SW. Impact of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccinations on reported pertussis cases among those 11 to 18 years of age in an era of waning pertussis immunity: a follow-up analysis. *JAMA Pediatr*. 2016;170:453-458.
83. Sanstead E, Kenyon C, Rowley S, et al. Understanding trends in pertussis incidence: an agent-based model approach. *Am J Public Health*. 2015;105:e42-e47.
84. Koepke R, Eickhoff JC, Ayele RA, et al. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: evidence of rapidly waning immunity and difference in effectiveness by Tdap brand. *J Infect Dis*. 2014;210:942-953.
85. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal disease: Surveillance.
<https://www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html>.
86. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal Vaccination: What Everyone Should Know.
<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/public/index.html>.
87. Centers for Disease Control and Prevention Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(No. 2):1-28.
88. Centers for Disease Control and Prevention Updated recommendations for use of MenB-FHbp serogroup B meningococcal vaccine - Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. *MMWR*. 2017;66:509-513.
89. Centers for Disease Control and Prevention Laboratory-

- acquired meningococcal disease—United States, 2000. *MMWR*. 2002;51:141–144.
90. Sejvar JJ, Johnson D, Popovic T, et al. Assessing the risk of laboratory-acquired meningococcal disease. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4811–4844.
 91. Ricco M, Vezzosi L, Signorelli C. Invasive meningococcal disease on the workplaces: a systematic review. *Acta Biomed*. 2017;88:337–351.
 92. Heymann DL. *Control of Communicable Diseases*. 20th ed. Washington, DC: American Public Health Association; 2015.
 93. Seigel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html> Access 15 January 2018.
 94. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>
 95. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
 96. Goins WP, Edwards KM, Vnencak-Jones CL, et al. A comparison of 2 strategies to prevent infection following pertussis exposure in vaccinated healthcare personnel. *Clin Infect Dis*. 2012;54:938–945.
 97. Weber DJ, Rutala WA. Risks and prevention of nosocomial transmission of rare zoonotic diseases. *Clin Infect Dis*. 2001;32:446–456.
 98. Centers for Disease Control and Prevention. Rabies: Human rabies. http://www.cdc.gov/rabies/location/usa/surveillance/human_rabies/index.html
 99. Helmick CG, Tauxe RV, Vernon AA. Is there a risk to contacts of patients with rabies? *Rev Infect Dis*. 1987;9:511–518.
 100. Centers for Disease Control, Prevention Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*.

- 2010;59(RR02):1–9.
101. Weber DJ, Rutala WA, Weigle K. Selection and use of vaccines for healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997;18:682.
 102. Centers for Disease Control, Prevention Prevention of hepatitis a through active or passive immunization recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR–7):1–23.
 103. Centers for Disease Control and Prevention. About Diphtheria.
<https://www.cdc.gov/diphtheria/about/index.html>.
 104. Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria: Complications.
<https://www.cdc.gov/diphtheria/about/complications.html>.

Lecturas recomendadas

1. Weber DJ, Rutala WA. Pertussis: an underappreciated risk for nosocomial outbreaks. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19:825–828.
2. Centers for Disease Control, Prevention Updated recommendations for use of VariZIG — United States, 2013. *MMWR*. 2013;62:574–576.

CAPÍTULO 12

Vacunas antineumocócicas en los adultos: ¿a quién, qué, cuándo?

Srinivas Acharya Nanduri, MD, MPH

Tamara Pilishvili, PhD, MPH

Nancy M. Bennett, MD, MS

Introducción

Streptococcus pneumoniae, también llamado neumococo, es una de las primeras causas de enfermedad infecciosa y de una notable mortalidad entre los adultos de EE. UU. En los ancianos, las infecciones neumocócicas dan lugar a miles de hospitalizaciones y consultas externas y de urgencia, acumulando miles de millones de dólares en costes médicos directos.¹ El neumococo normalmente coloniza la nasofaringe, con unos índices del 2-10% entre los adultos sanos y del 20-40% entre los niños.²⁻⁸ La colonización por el neumococo no tiene por qué producir una infección, pero se cree que actúa como su precursor. El origen de la infección procede de su aspiración directa desde la nasofaringe hacia una zona anatómica contigua, como de las vías respiratorias altas o bajas, o de su diseminación hematógena hacia lugares como las articulaciones y las válvulas cardíacas. La neumonía neumocócica es frecuente en las personas ancianas con una alteración de la deglución y de los reflejos tusígenos, probablemente asociada a la aspiración de las secreciones nasofaríngeas.⁹

Las infecciones provocadas por los neumococos pueden clasificarse como no invasoras o invasoras. El modo de presentación no invasor más frecuente entre los adultos es la sinusitis y entre los niños la otitis media. La enfermedad neumocócica invasora (ENI) se define como el aislamiento de neumococos a partir de un lugar normalmente estéril, como la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR), el líquido pleural o el líquido sinovial. Las presentaciones clínicas de una ENI abarcan la neumonía, la meningitis, la bacteriemia, la artritis séptica y la peritonitis. La neumonía neumocócica puede ser bacteriémica o no. Los problemas que entraña la recogida de una muestra satisfactoria en las vías respiratorias bajas a efectos diagnósticos contribuyen a disminuir la identificación de la neumonía neumocócica no bacteriémica. Además, la mayoría de los estudios sobre su morbilidad no consideran más que la neumonía bacteriémica, lo que ayuda a subestimar el peso de la enfermedad neumocócica.¹⁰

Según las diferencias antigénicas en el polisacárido capsular, se identifican más de 90 serotipos de neumococos. Estos serotipos difieren por su propensión a colonizar la nasofaringe y su capacidad invasora.¹¹⁻¹³ La inmunidad protectora frente a los neumococos corresponde en gran parte a los anticuerpos anticapsulares y es específica de cada serotipo.¹⁴⁻¹⁶ Desde el último cuarto del siglo xx, sistemáticamente se han empleado vacunas antineumocócicas para prevenir la enfermedad entre los adultos. Estas vacunas contienen el antígeno del polisacárido capsular y, por tanto, suministran una inmunidad específica de cada serotipo. La primera vacuna de uso generalizado fue la antineumocócica de polisacáridos 23-valente (VNP23), dirigida contra los 23 serotipos más habituales. Como esta vacuna no tenía un carácter inmunógeno al administrarla a los niños < 2 años, se

elaboraron vacunas de polisacáridos conjugadas con proteínas. La vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VNC7), introducida en 2000 para los lactantes y los niños pequeños, resultó muy eficaz contra la enfermedad invasora y la neumonía, y se añadió a los calendarios de vacunación en muchos países. Aun así, siguió intentándose confeccionar vacunas conjugadas de mayor valencia, con cobertura frente a un número de serotipos más alto. En la actualidad, el mercado global ofrece una vacuna antineumocócica conjugada decavalente (VNC10) y otra 13-valente (VNC13). Sin embargo, solo VNC13 está autorizada y a la venta en EE. UU. VNP23 contiene 12 serotipos en común con VNC13 y otros 11 serotipos más ([tabla 12-1](#)). Dado que la inmunidad es específica de cada serotipo, al describir sus características epidemiológicas durante el resto del capítulo, nos referiremos a los grupos de serotipos como tipos VNC7, VNC13 o VNP23.

Tabla 12-1

Preparados de la vacuna antineumocócica

VACUNA	SEROTIPO																							
	1	2	3	4	5	6A	6B	7F	8	9N	9V	10A	11A	12F	14	15B	17F	18C	19A	19F	20	22F	23F	33F
VNP23*																								
VNC7																								
VNC10																								
VNC13*																								

*Vacunas autorizadas y disponibles actualmente en EE. UU. Las celdas verdes indican la inclusión del serotipo en esa vacuna específica.

En este capítulo describimos las características epidemiológicas de la enfermedad neumocócica entre los adultos de EE. UU. y las vacunas antineumocócicas existentes, los datos existentes al efecto y las recomendaciones actuales del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) acerca de su uso en los adultos.

Características epidemiológicas de la enfermedad neumocócica en los adultos

Parece probable que los anfitriones humanos asintomáticos colonizados en su nasofaringe por el neumococo actúen como su reservorio y fuente de transmisión. Los niños desempeñan un papel importante porque un 20-40% son portadores en cualquier instante determinado en EE. UU. o en cualquier contexto similar.^{4,7} La transmisión de persona a persona tiene lugar a través de las gotículas respiratorias; la infección también puede suceder a raíz de una autoinoculación en los sujetos que porten las bacterias en sus vías respiratorias altas.¹⁷ La frecuencia de esta transmisión crece con el hacinamiento, con la presencia de niños pequeños en el hogar y con una infección vírica acompañante de las vías respiratorias.¹⁸ De forma parecida a otras enfermedades respiratorias, las infecciones neumocócicas son más frecuentes durante el invierno y el comienzo de la primavera. Los trabajos publicados sobre la ENI entre los adultos han revelado máximos evidentes en pleno invierno y mínimos en pleno verano.^{19,20} Solo un pequeño porcentaje de las personas que resultan colonizadas contraerá la enfermedad; no se conoce bien qué factores están relacionados con la evolución de una colonización hasta la enfermedad.

Dados los problemas existentes para llegar al diagnóstico específico en los casos en que se sospeche una neumonía bacteriana, resulta fácil infradiagnosticar la neumonía neumocócica.¹⁰ Existen datos sobre vigilancia de la ENI procedentes de laboratorios, pero no registran la neumonía neumocócica no bacteriémica, y así, infravaloran el auténtico peso de la enfermedad neumocócica entre los adultos; por ejemplo, una revisión referida a los estudios que recurren a diversos métodos diagnósticos, como el cultivo y los análisis antigénicos de la orina, calculó que solo alrededor del 25% de los casos de neumonía neumocócica eran bacteriémicos.¹⁰

Antes de que se lanzaran las vacunas conjugadas, la incidencia de la enfermedad neumocócica grave seguía una distribución de edades bimodal, y era más frecuente en los niños pequeños y en los adultos ≥ 65 años. Desde la introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas, las cifras de la ENI por tipos vacunales han bajado alrededor del 90% entre los niños pequeños.^{21,22} Simultáneamente, el descenso de las infecciones invasoras por tipos vacunales ha sido radical entre los ancianos, lo que se atribuye a los efectos indirectos «de grupo» de las vacunas conjugadas.^{21,22} Los resultados procedentes del programa de vigilancia Active Bacterial Core (ABC), un sistema de seguimiento activo que forma parte del Emerging Infections Program de los Centers for Disease Control and Prevention, basado en datos poblacionales y de laboratorio, y repartido en 10 lugares a lo largo de EE. UU., indicaron que, después de que en 2000 se incorporara la VNC7 entre los

niños, hubo una reducción impresionante en la incidencia de la ENI en esta población (efectos directos) y entre los adultos de cualquier edad (efectos indirectos).²² Tras agregar la VNC13 en 2010, se observó una nueva disminución en la incidencia de la enfermedad.²¹ Estas tendencias estaban promovidas por el descenso de las enfermedades ocasionadas por los serotipos contenidos en la VNC7 y la VNC13. Entre los adultos ≥ 65 años, los valores de la ENI disminuyeron desde 58 por cada 100.000 habitantes en 2000 (antes de la introducción de la VNC7) hasta 24 por cada 100.000 habitantes en 2016 (6 años después de la introducción de la VNC13) (fig. 12-1). Sin embargo, a pesar de estas reducciones provocadas por los efectos indirectos de la VNC, la ENI todavía posee un peso notable entre los adultos. En 2015, utilizando los datos del programa ABC, se calculó que la incidencia de la ENI entre los adultos ≥ 65 años era de 25/100.000 habitantes. Esta cifra resultaba 2,5 veces superior a la de 9/100.000 entre los niños < 5 años. En las personas ≥ 65 años como mínimo, las cifras de incidencia subían según avanzaba la edad, y oscilaban desde 18,2/100.000 entre las personas de 65-74 años hasta 45,3/100.000 entre las personas ≥ 85 años.²³ Más o menos el 40% de las ENI está producido por serotipos exclusivos de la VNP23 entre los adultos ≥ 65 años, y en torno al 25% por serotipos contenidos en la VNC13.^{24,25}

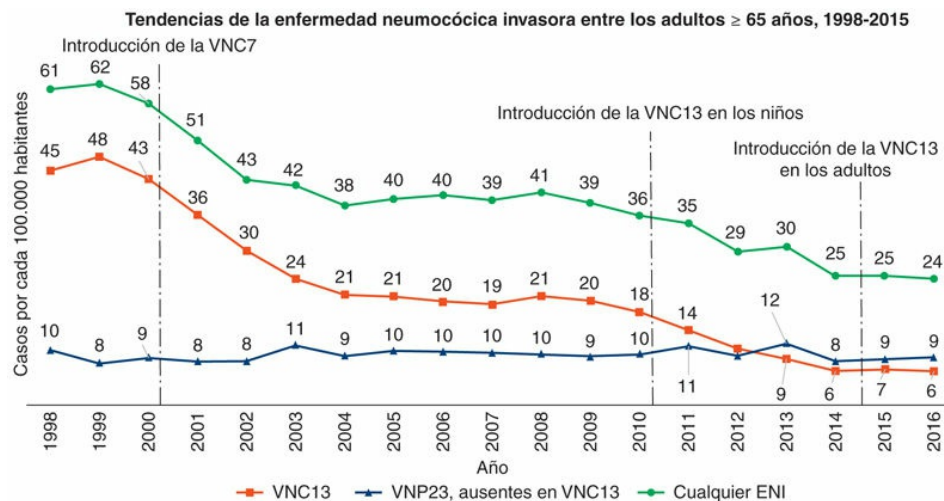


FIGURA 12-1 Tendencias en la enfermedad neumocócica invasora en los adultos ≥ 65 años, 1998-2015. Esta figura muestra los cambios en la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) entre los adultos ≥ 65 años desde 1998 hasta 2015 en EE. UU. La frecuencia de la ENI, expresada como casos por cada 100.000 habitantes, se recoge en el eje de ordenadas, y el año natural del seguimiento, en el eje de abscisas. La línea verde representa la incidencia de la ENI debida a cualquier serotipo; la línea roja, la frecuencia de la ENI debida a los serotipos contenidos en la VNC13, y la línea azul, la frecuencia de la ENI debida a los 11 serotipos exclusivos de la VNP23. La frecuencia de la ENI debida a los serotipos contenidos en la VNC13 bajó a raíz de los efectos indirectos ejercidos por la vacunación de los niños, mientras que la frecuencia de la ENI debida a los serotipos exclusivos de la VNP23 (no presentes en la VNC13) no cambió.

La enfermedad neumocócica es más frecuente y más grave entre las personas con determinadas dolencias subyacentes. Un estudio retrospectivo de cohortes que recopiló los datos obtenidos entre 2006 y 2010 a partir de tres grandes archivos sobre demandas de asistencia sanitaria descubrió que la frecuencia de neumonía por cualquier causa, neumonía neumocócica y ENI era de 2,8 a 3,2 veces mayor entre las personas con una afección de fondo que entre los adultos sanos sin ella. Las cifras más altas observadas en este estudio se dieron entre los que tenían asplenia anatómica/funcional, alteraciones leucocíticas e inmunodeficiencias congénitas.²⁶ Los valores de la ENI entre los adultos con enfermedades subyacentes eran aún más elevados antes de que fuera introducida la VNC entre los niños. Un estudio que recurrió a los datos del ABC desde 1999 hasta 2000 llegó a la estimación de que, en comparación con los adultos sanos ≥ 18 años, la incidencia de la ENI era 3,4 veces más alta entre los adultos con diabetes, 5,6 veces entre los que presentaban una neumopatía crónica, 6,4 veces entre los que tenían una cardiopatía crónica y 11,4 veces entre los afectados por el alcoholismo en aquel momento, o cuyos antecedentes fueran recientes.²⁷

Vacunas antineumocócicas para los adultos

Vacuna antineumocócica de polisacáridos

Historia y desarrollo

Los intentos de elaborar vacunas contra la enfermedad neumocócica comenzaron al filo del cambio del siglo xx. Las primeras vacunas antineumocócicas eran preparados neumocócicos de células enteras termoinactivadas; sin embargo, a medida que se fueron adquiriendo conocimientos sobre la antigenicidad del polisacárido capsular y sobre la especificidad de la naturaleza de la inmunidad frente a cada serotipo de neumococo, se prepararon vacunas de polisacáridos que contienen 2-8 polisacáridos capsulares. Su evaluación comenzó a partir de la Segunda Guerra Mundial, pero no llegaron a adoptarse a gran escala. La VNP23 actual recibió su autorización en 1983.²⁸ Desde entonces, se ha recomendado su uso en los adultos ≥ 65 años y en las personas ≥ 2 años con afecciones subyacentes.²⁵

Capacidad inmunógena

Lo mismo que ocurre con otras vacunas purificadas de polisacáridos, la respuesta inmunitaria frente a la VNP23 es independiente de los linfocitos T y da lugar a la producción de anticuerpos por los linfocitos B sin la participación de los linfocitos T cooperadores. Además de no resultar inmunógena entre los niños < 2 años, la respuesta inmunitaria tampoco es duradera ni logra suscitar una respuesta de recuerdo fiable mediante la repetición de la dosis.²⁵ Más aún, no existe inducción de la inmunidad en las mucosas y, por consiguiente, no repercute sobre los portadores nasofaríngeos. La respuesta inmunitaria frente a las vacunas antineumocócicas se valora principalmente mediante dos factores: las concentraciones de anticuerpos anticapsulares de tipo inmunoglobulina G (IgG) específicos frente al serotipo, medidos por enzimo-inmunoanálisis de adsorción, y la actividad funcional, medida por un análisis opsonofagocítico (AOF). Sin embargo, después de vacunar a los adultos no se ha determinado una correlación entre estas magnitudes y la protección contra la enfermedad neumocócica. Cuando el estado general de salud sea bueno, la VNP23 provoca respuestas según el AOF y los anticuerpos anticapsulares específicos frente al serotipo. Su uso desencadena una respuesta mediante anticuerpos entre los ancianos, mientras que los valores de los anticuerpos anticapsulares y del AOF son menores entre los adultos más jóvenes.^{29,30} Los estudios realizados han demostrado que los anticuerpos anticapsulares generados a raíz del empleo de la VNP23 decaen con el paso del tiempo tras la vacunación

y según el serotipo concreto, volviendo a las cantidades previas a la vacuna 5-7 años después de su administración.^{29,31,32}

Eficacia y efectividad

Los estudios clínicos y de observación han puesto de manifiesto la eficacia y la efectividad de la VNP23 contra la ENI, sobre todo en el caso de la bacteriemia y la meningitis. Una revisión Cochrane que contenía los datos de 11 estudios controlados aleatorizados (ECA) correspondientes a 36.489 participantes halló que la eficacia de la vacuna contra la ENI era del 74%.³³ Sin embargo, los revisores no descubrieron pruebas sobre su eficacia entre los adultos con enfermedades crónicas. La estimación acumulada de su eficacia frente a la neumonía por cualquier causa en el metaanálisis mencionado fue del 28%; no obstante, existía una variabilidad sustancial en los datos de los 16 ECA considerados.³³ A pesar de que se señaló una cifra del 73% en el caso de la neumonía neumocócica presuntamente por tipos vacunales, definida como una neumonía con confirmación clínica y radiológica más aislamiento de *S. pneumoniae* a partir de un cultivo de esputo o del frotis nasal, solo uno de los estudios que contribuía a esta estimación utilizó el preparado actual de VNP23.³⁴⁻³⁷ Aunque algunos metaanálisis apoyen el descubrimiento de su eficacia protectora contra la neumonía neumocócica, otros han llegado a la conclusión de que la vacunación con VNP23 no posee esta propiedad.³⁸⁻⁴⁰ En este sentido, su acción entre los adultos, sobre todo los ancianos, sigue abierta a debate, pues la mayoría de los metaanálisis contemplan los mismos estudios, pero difieren en la evaluación de sus cualidades, si pensamos en los participantes que incorporan y, lo que es más importante, en sus criterios de valoración y en los métodos diagnósticos empleados.^{33,38-41}

Aunque la VNP23 concede una protección contra la enfermedad invasora a nivel individual, no reduce la posibilidad de convertirse en portador nasofaríngeo de neumococos y, por tanto, no contribuye a la protección comunitaria. Pese a que su uso se recomienda desde 1983, jamás se ha llegado a demostrar una influencia cuantificable sobre la ENI ocasionada por los serotipos exclusivos de la VNP23 a la escala de la población.

Se han llevado a cabo numerosos estudios observacionales para valorar la efectividad de la VNP23 frente a los criterios de valoración de la ENI, la neumonía neumocócica no bacteriémica y la neumonía por cualquier causa. Existen indicios derivados de este tipo de estudios que respaldan su efecto protector contra la ENI tanto entre los adultos sanos como en los que presentan enfermedades subyacentes.⁴²⁻⁴⁵ Sin embargo, los resultados de los estudios sobre su efectividad contra la neumonía no coinciden, pues algunos no descubren ninguna protección, mientras que otros observan un menor riesgo de neumonía con la vacunación por la VNP23.⁴⁶⁻⁵¹

Seguridad

Los efectos adversos más habituales tras la vacunación mediante la VNP23

son las reacciones en el mismo lugar de la inyección. En general, se trata de alteraciones ligeras y breves, cuya resolución espontánea sucede en 1-2 días.^{52,53} Aunque resulte muy infrecuente, se observó una celulitis como posible reacción adversa grave durante la fase de farmacovigilancia, lo que queda recogido en el prospecto del envase.⁵⁴ Un estudio reciente para el Vaccine Adverse Event Reporting System recorrió todos los trabajos publicados entre 1990-2013, buscando los posibles efectos indeseables producidos tras la vacunación con la VNP23. El eritema en el lugar de la inyección, el dolor en este punto y su hinchazón fueron los acontecimientos adversos sin importancia más frecuentes en los adultos. Aunque fuera bastante inusual, entre los efectos adversos de carácter grave descritos, la celulitis era el más habitual.⁵⁵

Para enfrentarse a la brevedad en el tiempo de la respuesta inmunitaria tras la vacunación con la VNP23, durante la década de los ochenta se proponía como estrategia la revacunación periódica con ella. Sin embargo, en los estudios pioneros de los años setenta saltaron las alarmas sobre su seguridad, por el descubrimiento de una mayor frecuencia de induración, eritema y otras reacciones en el lugar de la inyección.⁵⁶⁻⁵⁸ Desde entonces, múltiples estudios han evaluado en este sentido la revacunación de los adultos sanos, así como la de los ancianos, y han descubierto que la vacuna se toleraba bien en dosis repetidas, aunque crecía la frecuencia de las reacciones locales.^{52,53,59}

Administración

La vacuna de polisacáridos existente en la actualidad en EE. UU. (Pneumovax 23) contiene 25 µg de cada antígeno por dosis, más fenol al 0,25% como conservante. Se vende en viales o jeringuillas de una sola dosis, y en un vial de cinco dosis para su inyección, que puede administrarse por vía intramuscular.

Vacuna antineumocócica conjugada

Historia y desarrollo

Dado que las vacunas de polisacáridos son incapaces de proteger a los niños < 2 años, la atención se volcó hacia la elaboración de vacunas antineumocócicas conjugadas, después del notable éxito cosechado por las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) para prevenir una enfermedad grave por este microorganismo. La conjugación del polisacárido capsular con la fracción proteínica modifica la naturaleza de la respuesta inmunitaria, que, de ser independiente de los linfocitos T, pasa a depender de ellos. Esto es importante para los lactantes, pues la actividad de los linfocitos T cooperadores produce una respuesta primaria mejor y una potente respuesta de recuerdo tras la reexposición.²⁵

La primera vacuna conjugada autorizada, una VNC7, resultó muy eficaz contra la ENI, la neumonía y la otitis media en los lactantes.⁶⁰⁻⁶⁵ A finales de

la década de 2000, se aprobó la VNC7 y se recomendó su uso sistemático en los lactantes y en los niños pequeños estadounidenses. Los estudios de observación tras recibir esta autorización han puesto de manifiesto su efectividad contra la enfermedad neumocócica tanto invasora como no invasora, así como frente a la aparición de nuevos portadores nasofaríngeos de los serotipos contenidos en la vacuna. La reducción de este último problema entre los niños se asoció a un descenso en la carga de la enfermedad debida a estos serotipos entre las poblaciones sin vacunar (niños mayores y adultos), que resulta comparable al descenso observado en el grupo de edad al que iba destinada la vacuna.

Las tentativas de ampliar la cobertura hasta incluir otros serotipos frecuentes aparte de los que ya están presentes en la VNC7 dieron lugar a la elaboración de vacunas con valencias más altas a través de dos formulaciones de venta universal en la actualidad: VNC10 y VNC13. La VNC10 jamás llegó a autorizarse en EE. UU. La VNC13 lleva 13 polisacáridos capsulares purificados ensamblados a una variante no tóxica de la toxina diftérica, CRM197. Su aprobación en 2010 se basó en estudios de capacidad inmunógena que ponen de manifiesto que su respuesta frente a los serotipos que tenía en común con la VNC7 no es inferior, y acabó por sustituirla como la opción recomendada para cualquier niño en EE. UU. La aplicación de la VNC13 se permitió a los adultos ≥ 50 años bajo la vía acelerada de aprobación de la Food and Drug Administration, después de que su capacidad inmunógena no fuera inferior en comparación con la VNP23.²⁵

Capacidad inmunógena

La capacidad inmunógena de la VNC13 entre los adultos se investigó mediante dos estudios aleatorizados multicéntricos dedicados al tema y realizados en EE. UU. y en Europa. En estos estudios, los adultos ≥ 50 años recibieron una sola dosis de VNC13 o VNP23 para evaluar sus respuestas inmunitarias. La media geométrica de los títulos (MGT) de los anticuerpos frente a los 12 serotipos comunes a ambas vacunas estudiados por AOF fue equivalente o más alta en los adultos de 60-64 años que no habían recibido antes vacunas antineumocócicas y fueron vacunados con VNC13 que los vacunados con VNP23.⁶⁶ En los adultos ≥ 70 años ya vacunados con una sola dosis de VNP23 recibida como mínimo 5 años antes de su incorporación, las respuestas a la VNC13 frente a 10 de los 12 serotipos fueron considerablemente mayores que las respuestas a la VNP23.⁶⁷

En los adultos infectados por el VIH, cuatro estudios realizados en EE. UU. y en Europa han demostrado que la capacidad inmunógena de la VNC7 no es inferior, o que incluso supera a la de la VNP23.⁶⁸⁻⁷¹ El resultado obtenido era similar en los adultos infectados por el VIH al comparar las respuestas a la VNC13 y a la VNP23.⁸⁸

Eficacia y efectividad

La VNC7 tuvo una eficacia del 75% en la prevención de la ENI en los adultos inmunodeprimidos, según un estudio realizado con adultos infectados por el VIH en Malawi. Este estudio no reveló ninguna protección contra la neumonía por cualquier causa.⁷²

A fecha de hoy, solo se ha publicado un estudio aleatorizado para evaluar la eficacia de VNC13 en los adultos. Fue el estudio Community-Acquired Pneumonia Immunization (CAPIITA), un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo de grupos paralelos, llevado a cabo en Holanda durante 2008-2013 en unos 85.000 adultos ≥ 65 años. Su objetivo fundamental consistió en calcular la eficacia de la VNC13 para prevenir la neumonía neumocócica. Los resultados del estudio CAPIITA demostraron que la eficacia de la VNC13 era del 45,6% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 21,8-62,5%) frente a cualquier neumonía neumocócica por tipos vacunales, del 45% (IC, 14,2-65,3%) frente a la neumonía neumocócica no bacteriémica por tipos vacunales y del 75% (IC, 41,4-90,8%) frente a la ENI por tipos vacunales entre los adultos ≥ 65 años.⁷³⁻⁷⁵ Sin embargo, no descubrieron una protección estadísticamente significativa contra la neumonía extrahospitalaria por cualquier causa. Los análisis complementarios posteriores sobre los datos del estudio insinuaron que la eficacia protectora de la vacuna disminuía a edades cada vez mayores y que podía no haber ofrecido ninguna protección por encima de los 85 años.⁷⁶

Hay estudios observacionales en marcha para examinar la efectividad de la VNC13 entre los adultos y la repercusión de su uso a nivel de la población. Sin embargo, en ellos se ha producido un descenso pronunciado de la ENI ocasionada por los tipos presentes en la VNC13 gracias a la protección indirecta debida a su empleo sistemático en los niños de EE. UU.^{21,22}

Seguridad

Numerosos estudios aleatorizados realizados escrupulosamente antes de su autorización descubrieron que la VNC7 y la VNC13 son seguras en los adultos, tanto si no habían sido vacunados previamente con la VNP23 como si ya la habían recibido. Los efectos secundarios observados habitualmente fueron leves y consistían en un ligero dolor local tras la palpación y fiebre.^{66,77-82} El número de las reacciones adversas graves ligadas a la vacunación con la VNC13 en el estudio CAPIITA no fue excesivo, aunque los efectos colaterales locales y generales sin importancia fueron más abundantes en el grupo vacunado. Entre ellos, figuraba un enrojecimiento local, una hinchazón o un dolor ligeramente superiores, fiebre, mialgias generalizadas y cansancio.⁷⁴

Fundamentos del uso en serie de la VNC13 y la VNP23

Aunque la VNP23 es efectiva contra la ENI, no existe acuerdo acerca de su

efectividad para prevenir la neumonía neumocócica, ni tampoco se ha observado su repercusión sobre la neumonía y la ENI a nivel de la población, pese a los modestos aumentos logrados en su cobertura. El estudio CAPIA reveló la efectividad de la VNC13 para prevenir la neumonía neumocócica no bacteriémica por tipos vacunales. Pese a que los efectos indirectos de la VNC7 y, más tarde, de la VNC13 han producido descensos notables en la enfermedad por tipos vacunales entre los adultos ≥ 65 años, queda pendiente un porcentaje de casos debido a estos serotipos. Más aún, los serotipos exclusivos de la VNP23 ejercen una contribución apreciable en el peso de la ENI en este grupo de edad.⁸³ Así pues, existía interés en evaluar la administración de la VNC13 más la VNP23 a los adultos candidatos, pues añade nueva protección contra la neumonía al mismo tiempo que conserva la ya lograda frente a los serotipos exclusivos de la VNP23. Un modelo matemático para calcular la influencia prevista de las diversas opciones estratégicas que recurren a la VNC13 o la VNP23 puso de manifiesto que la agregación de una dosis de la VNC13 a la VNP23 daría lugar a una prevención extra de la morbilidad y la mortalidad debida a los tipos vacunales.⁸⁴ Varios estudios sobre su capacidad inmunógena realizados en adultos sanos, así como en los que tenían una infección por el VIH, han revelado una respuesta inmunitaria mejor cuando primero se administraba la VNC7 o la VNC13, seguida por la VNP23, y no al contrario.^{80,85-87} Uno de los estudios también ofreció MGT inferiores medidos por AOF cuando la VNP23 iba antes de la VNC13, en comparación con el orden inverso.⁸⁰ Un intervalo superior a 1 año entre las dosis de la VNC13 y la VNP23 dio lugar a una respuesta inmunitaria más alta contra los serotipos que aparecían en ambas en comparación con una sola dosis de cualquiera de ellas.²⁴ Estos datos indican que la administración de las dos vacunas, empezando la serie por la VNC13, separada por un mínimo de 1 año de la VNP23, suministraría una protección añadida a los adultos vacunados.

Calendario de vacunación y uso/recomendaciones

Historia

La primera vez que el ACIP publicó sus recomendaciones acerca del uso de la VNP23 entre los adultos fue en 1984, acto seguido a la autorización de la vacuna en 1983.⁸⁸ Estas recomendaciones se actualizaron en 1989, 1997 y 2010, sumando cada vez más indicaciones al ampliar la lista de las enfermedades subyacentes para las que se aconseja la VNP23 en los adultos < 65 años.⁸⁹⁻⁹¹ En 2012, el ACIP sugirió por primera vez el empleo de la VNC13 entre los adultos pertenecientes a los grupos con un mayor riesgo para la enfermedad neumocócica, contando a los inmunodeprimidos.⁹² Tras ello, llegaron las recomendaciones de 2014 para utilizar la VNC13 en serie con la VNP23 en todos los adultos ≥ 65 años. En 2015, una actualización de estas pautas corrigió los intervalos aconsejados entre las dos vacunas.^{24,83}

Recomendaciones actuales

En la actualidad, las recomendaciones del ACIP para la vacunación antineumocócica del adulto cubren las dos categorías siguientes de sujetos:

1. Todos los adultos ≥ 65 años.
2. Adultos ≥ 19 años con determinadas afecciones (tabla 12-2).

Tabla 12-2

Enfermedades para las que el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda la vacunación antineumocócica de los adultos de 19-64 años, según el grupo de riesgo⁹²

Enfermedades subyacentes

PERSONAS INMUNOCOMPETENTES

- Cardiopatía crónica, incluidas la insuficiencia cardíaca congestiva y las miocardiopatías, y excluida la hipertensión
- Neumopatía crónica, incluidos la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema y el asma
- Diabetes mellitus
- Fístula de líquido cefalorraquídeo
- Implante coclear
- Alcoholismo
- Hepatopatía crónica y cirrosis
- Tabaquismo

PERSONAS CON ASPLENIA ANATÓMICA O FUNCIONAL

- Drepanocitosis/otras hemoglobinopatías
- Asplenia congénita o adquirida

PERSONAS INMUNODEPRIMIDAS

- Inmunodeficiencia congénita o adquirida: abarca la deficiencia de linfocitos T o B (humoral), las deficiencias del complemento (en especial las deficiencias de C1, C2, C3 y C4) y los trastornos fagocíticos (excluida la enfermedad granulomatosa crónica)
 - Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
 - Insuficiencia renal crónica
 - Síndrome nefrótico
 - Leucemia
 - Linfoma
 - Enfermedad de Hodgkin
 - Cáncer generalizado
 - Inmunodepresión iatrogénica
 - Trasplante de órganos sólidos
 - Mieloma múltiple
-

Recomendaciones para el uso de la VNP23 y la VNC13 en los adultos ≥ 65 años

El ACIP recomienda la administración en serie de la VNC13 y la VNP23 a todos los adultos ≥ 65 años. En primer lugar, tendría que facilitarse una dosis de la VNC13 si no se hubiera recibido ya. Después, debería seguir una dosis de la VNP23 un mínimo de 1 año más tarde. No habría que suministrar ambas vacunas durante la misma consulta. En el caso de que la VNP23 se proporcione en menos tiempo que el intervalo mínimo de 1 año, no debería repetirse la dosis. Si la VNP23 se hubiera administrado antes, la VNC13 debería darse al menos pasado 1 año. No está indicado recurrir a nuevas dosis de la VNP23 en los adultos ya vacunados con ella a edades ≥ 65 años.

La recomendación de dejar pasar un plazo mínimo de 1 año entre las dosis de la VNC13 y la VNP23 viene avalada por los datos de capacidad inmunógena expuestos en el apartado «Fundamentos del uso en serie de la VNC13 y la VNP23» para los adultos. Más aún, los resultados de la National Health Interview Survey de 2012 indicaron que $> 93\%$ de los adultos con una edad de 65 años o mayor declararon haber acudido al menos una vez a la consulta de un profesional sanitario durante el año precedente.⁹³ Así pues, el intervalo de 1 año ofrecía suficiente oportunidad a la mayoría de los adultos de esas edades para recibir las vacunaciones sin necesidad de realizar más visitas al personal sanitario.²⁴ Esto también estaba de acuerdo con la reglamentación recién revisada de los Centers for Medicare and Medicaid Services, que permite la cobertura de una segunda vacuna antineumocócica diferente dentro de Medicare pasado un mínimo de 1 año después de la primera.²⁴

Recomendaciones para los adultos ≥ 19 años con determinadas afecciones

La VNP23 debería suministrarse a los adultos de 19-64 años afectados por una cardiopatía crónica, como la insuficiencia cardíaca congestiva y las miocardiopatías (excepto la hipertensión); por una neumopatía crónica, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema y el asma; por una

hepatopatía crónica, como la cirrosis; por el alcoholismo; o por la diabetes mellitus, o que fumen cigarrillos. A partir de ≥ 65 años, debería administrarse la VNC13 y otra dosis de la VNP23 ≥ 1 año después de ella y ≥ 5 años después de la dosis más reciente de la VNP23.

Los adultos con trastornos inmunodepresores (v. [tabla 12-2](#)) o asplenia anatómica o funcional ≥ 19 años deberían recibir la VNC13 y una dosis de la VNP23 ≥ 5 años 8 semanas después, seguida por una segunda dosis de esta última ≥ 5 años después de la primera dosis. Los que tengan una fístula del LCR o implantes cocleares tendrían que administrarse la VNC13 seguida de la VNP23 ≥ 8 semanas después. En estos dos grupos, si la dosis más reciente de la VNP23 se administró antes de los 65 años, a partir de esa edad debería administrarse otra dosis 8 semanas después de la VNC13 y ≥ 5 años después de la dosis más reciente de la VNP23.²⁴ Los estudios en adultos infectados por el VIH ya habían revelado una mejor respuesta en lo referente a los anticuerpos cuando la VNP23 se administraba 4-8 semanas después de la VNC7 que la mera administración de la VNP23.^{69,70} El intervalo recomendado de 8 semanas reduce al mínimo los márgenes de riesgo para la ENI debida a los serotipos propios de la VNP23 en estos grupos muy vulnerables. En los que hubieran recibido antes una dosis de la VNP23, se recomienda administrar otra dosis de la VNC13 pasado un mínimo de 1 año desde entonces.

Consideraciones de salud pública

Aunque durante mucho tiempo hayan existido recomendaciones favorables a la administración de la VNP23 a todos los adultos ≥ 65 años, la cobertura de la vacuna en este grupo de edad no alcanza unos niveles satisfactorios. La cobertura obtenida con la vacuna antineumocócica en función de los tipos vacunales, VNC13 o VNP23, no se midió en la reciente National Health Information Survey para adultos de 2016. La cobertura global obtenida con la vacuna antineumocócica (contando la VNC13 y la VNP23) entre los adultos de 19-64 años con indicaciones para recibirla fue de alrededor del 24%, y entre los adultos ≥ 65 años llegó a alrededor del 67% en 2016.⁹⁴ Estas dos magnitudes quedaban claramente por debajo de los objetivos de Healthy People 2020: el 60% en los adultos de 19-64 años expuestos a un mayor riesgo y el 90% en los adultos ≥ 65 años.⁹⁵ Esta escasa frecuencia de la vacunación antineumocócica en los adultos es análoga a la cobertura más baja observada con la mayoría de las vacunas recomendadas corrientemente para el adulto, lo que puede atribuirse a impedimentos por parte tanto del paciente como del profesional sanitario.^{96,97} Una reciente investigación identificó como los principales obstáculos para el cumplimiento de las recomendaciones actuales del ACIP sobre el uso de la vacuna antineumocócica entre los adultos la complejidad de las indicaciones para su administración y los problemas para determinar los antecedentes previos de vacunación.⁹⁸ Se ha propuesto que la rápida captación y la mejora en la cobertura de la vacuna durante los primeros años tras recibir una recomendación resultarían clave para extremar la repercusión del empleo de la VNC13 entre los adultos, y que su mayor influencia tendría lugar a corto plazo.⁹⁹ Sin embargo, si, como cabe prever, a la larga existe un descenso continuo de la enfermedad por tipos vacunales entre los adultos a raíz de la protección indirecta debida a la utilización de la VNC13 en los niños, las ventajas de vacunar a los adultos con la VNC13 disminuirán notablemente. Teniendo esto en cuenta, el ACIP aconsejó en 2018 una reevaluación de las recomendaciones de 2014. En el momento de redactar este capítulo, existen múltiples estudios en marcha para generar datos sobre la repercusión ejercida por las nuevas recomendaciones en torno a la enfermedad neumocócica entre los adultos de 65 años o más tras su autorización. Los resultados de estos estudios inspirarán al ACIP sobre la necesidad de revisar las recomendaciones. Además, se encuentran en diversas fases de preparación preparados de vacunas antineumocócicas conjugadas con más valencias;¹⁰⁰⁻¹⁰² la aprobación de vacunas conjugadas que cubran una cantidad mayor de serotipos, con efectividad contra la ENI y la neumonía, podría simplificar las recomendaciones neumocócicas en los adultos y producir nuevos beneficios sanitarios.

Descargo de responsabilidad

Los resultados y las conclusiones de este capítulo pertenecen a sus autores y no representan necesariamente la posición oficial de los Centers for Disease Control and Prevention.

Bibliografía

1. Huang SS, Johnson KM, Ray GT, et al. Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States. *Vaccine*. 2011;29:3398–3412.
2. Almeida ST, Nunes S, Santos Paulo AC, et al. Low prevalence of pneumococcal carriage and high serotype and genotype diversity among adults over 60 years of age living in Portugal. *PLoS One*. 2014;9(3):e90974.
3. Flamaing J, Peetermans WE, Vandeven J, Verhaegen J. Pneumococcal colonization in older persons in a nonoutbreak setting. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:396–398.
4. Hamaluba M, Kandasamy R, Ndimah S, et al. A cross-sectional observational study of pneumococcal carriage in children, their parents, and older adults following the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Med Baltim*. 2015;94:e335.
5. Krone CL, Wyllie AL, van Beek J, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in aged adults with influenza-like-illness. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119875.
6. Palmu AA, Kaijalainen T, Saukkoriipi A, Leinonen M, Kilpi TM. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and pneumococcal urine antigen test in healthy elderly subjects. *Scand J Infect Dis*. 2012;44:433–438.
7. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis*. 2004;38:632–639.
8. Riddda I, Macintyre CR, Lindley R, et al. Lack of pneumococcal carriage in the hospitalised elderly. *Vaccine*. 2010;28:3902–3904.
9. Janoff EN, Musher DM, *Streptococcus pneumoniae*. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, Vol. 2. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015:2310–2327.
10. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013;8(4):e60273.

11. Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis*. 2003;187(9):1424–1432: Epub 2003 Apr 1424.
12. Crook DW. Capsular type and the pneumococcal human host-parasite relationship. *Clin Infect Dis*. 2006;42:460–462.
13. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis*. 2000;30:100–121.
14. Shurin PA, Rehms JM, Johnson CE, et al. Bacterial polysaccharide immune globulin for prophylaxis of acute otitis media in high-risk children. *J Pediatr*. 1993;123:801–810.
15. Siber GR, Thompson C, Reid GR, et al. Evaluation of bacterial polysaccharide immune globulin for the treatment or prevention of *Haemophilus influenzae* type b and pneumococcal disease. *J Infect Dis*. 1992;165:S129–S133.
16. Musher DM, Chapman AJ, Goree A, Jonsson S, Briles D, Baughn RE. Natural and vaccine-related immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 1986;154:245–256.
17. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:144–154.
18. Musher DM. *How contagious are common respiratory tract infections?* *N Engl J Med*. 2003;348(13):1256–1266.
19. Kim PE, Musher DM, Glezen WP, Rodriguez-Barradas MC, Nahm WK, Wright CE. Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. *Clin Infect Dis*. 1996;22:100–106.
20. Dowell SF, Whitney CG, Wright C, Rose Jr CE, Schuchat A. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:573–579.
21. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(1014\) 71081-71083](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(1014) 71081-71083).

22. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201(1):32–41.
23. Centers for Disease Control, Prevention Active bacterial Core surveillance report, emerging infections program network. *Streptococcus Pneumoniae.* 2015:
<https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu15.html>.
24. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:944–947.
25. Pilishvili T, Bennett NM. Pneumococcal disease prevention among adults: strategies for the use of pneumococcal vaccines. *Vaccine.* 2015;33:D60–D65.
26. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1: ofu024.
27. Kyaw MH, Rose Jr CE, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis.* 2005;192:377–386.
28. Grabenstein JD, Klugman KP. A century of pneumococcal vaccination research in humans. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:15–24.
29. Artz AS, Ershler WB, Longo DL. Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:308–318.
30. Romero-Steiner S, Musher DM, Cetron MS, et al. Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin Infect Dis.* 1999;29:281–288.
31. Davidson M, Bulkow LR, Grabman J, et al. Immunogenicity of pneumococcal revaccination in patients with chronic disease. *Arch Intern Med.* 1994;154:2209–2214.
32. Hedlund J, Ortqvist A, Konradsen HB, Kalin M. Recurrence of pneumonia in relation to the antibody response after pneumococcal vaccination in middle-aged and elderly adults. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(3):281–286.

33. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013: CD000422.
34. Kaufman P. Pneumonia in old age: active immunization against pneumonia with pneumococcus polysaccharide; results of a six year study. *Archives Intern Med*. 1947;79(5):518–531.
35. Ortqvist A, Grepe A, Julander I, Kalin M. Bacteremic pneumococcal pneumonia in Sweden: clinical course and outcome and comparison with non-bacteremic pneumococcal and mycoplasmal pneumonias. *Scand J Infect Dis*. 1988;20(2):163–171.
36. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a veterans administration cooperative study. *N Engl J Med*. 1986;315(21):1318–1327.
37. Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, Koornhof HJ, Hilleman MR. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA*. 1977;238(24):2613–2616.
38. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180:48–58.
39. Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus FW. Efficacy of PPV23 in preventing pneumococcal pneumonia in adults at increased risk—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146338.
40. Falkenhorst G, Renschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169368.
41. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2016;34:1540–1550.
42. Moberley S, Krause V, Cook H, et al. Failure to vaccinate or failure of vaccine? Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine program in Indigenous adults in the Northern Territory of Australia. *Vaccine*. 2010;28:2296–2301.

43. Mooney JD, Weir A, McMennamin J, et al. The impact and effectiveness of pneumococcal vaccination in Scotland for those aged 65 and over during winter 2003/2004. *BMC Infect Dis.* 2008;8:53.
44. Singleton RJ, Butler JC, Bulkow LR, et al. Invasive pneumococcal disease epidemiology and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Alaska native adults. *Vaccine.* 2007;25(12):2288–2295.
45. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Guzman JA, et al. Effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine against invasive pneumococcal disease in people 60 years or older. *BMC Infect Dis.* 2010;10:73.
46. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1747–1755.
47. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine.* 1999;17:S91–S93.
48. Skull SA, Andrews RM, Byrnes GB, et al. Prevention of community-acquired pneumonia among a cohort of hospitalized elderly: benefit due to influenza and pneumococcal vaccination not demonstrated. *Vaccine.* 2007;25:4631–4640.
49. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *The Lancet Infect Dis.* 2017;17(3):313–321.
50. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, et al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis.* 2006;43:860–868.
51. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis.* 2014;58:909–917.
52. Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody

- and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine*. 2012;30:4435–4444.
53. Musher DM, Manof SB, Liss C, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis*. 2010;201(4):516–524.
54. Ito M, Nakano T, Kamiya T, et al. Activation of lymphocytes by varicella-zoster virus (VZV): expression of interleukin-2 receptors on lymphocytes cultured with VZV antigen. *J Infect Dis*. 1992;165:158–161.
55. Miller ER, Moro PL, Cano M, Lewis P, Bryant-Genevieve M, Shimabukuro TT. Post-licensure safety surveillance of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the vaccine adverse event reporting system (VAERS). 1990-2013. *Vaccine*. 2016;34:2841–2846.
56. Borgono JM, McLean AA, Vella PP, et al. Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1978;157:148–154.
57. Carlson AJ, Davidson WL, McLean AA, et al. Pneumococcal vaccine: dose, revaccination, and coadministration with influenza vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1979;161:558–563.
58. Hilleman MR, Carlson Jr AJ, McLean AA, Vella PP, Weibel RE, Woodhour AF. Streptococcus pneumoniae polysaccharide vaccine: age and dose responses, safety, persistence of antibody, revaccination, and simultaneous administration of pneumococcal and influenza vaccines. *Rev Infect Dis*. 1981;3:S31–S42.
59. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA*. 1999;281:243–248.
60. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187–195.
61. Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia.

- Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:810–815.
62. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001;344:403–409.
 63. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:10–16.
 64. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet.* 2003;362(9381):355–361.
 65. Simonsen L, Taylor RJ, Young-Xu Y, Haber M, May L, Klugman KP. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. *MBio.* 2011;2:e00309–00310.
 66. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine.* 2013;31:3577–3584.
 67. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine.* 2013;31:3585–3593.
 68. Crum-Cianflone NF, Huppler Hullsiek K, Roediger M, et al. A randomized clinical trial comparing revaccination with pneumococcal conjugate vaccine to polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *J Infect Dis.* 2010;202:1114–1125.
 69. Feikin DR, Elie CM, Goetz MB, et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *Vaccine.* 2002;20:545–553.
 70. Lesprit P, Pedrono G, Molina JM, et al. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS.* 2007;21:2425–2434.
 71. Penaranda M, Payeras A, Cambra A, Mila J, Riera M, Majorcan Pneumococcal Study G. Conjugate and polysaccharide

- pneumococcal vaccines do not improve initial response of the polysaccharide vaccine in HIV-infected adults. *AIDS*. 2010;24:1226–1228.
72. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2010;362:812–822.
 73. Bonten M, Bolkenbaas M, Huijts S, et al. Community-acquired pneumonia immunisation trial in adults (CAPITA). *Pneumonia*. 2014;2014:95.
 74. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1114–1125.
 75. Hak E, Grobbee DE, Sanders EA, et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *The Neth J Medicine*. 2008;66:378–383.
 76. van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. The impact of age on the efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1835–1838.
 77. de Roux A, Schmole-Thoma B, Siber GR, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1015–1023.
 78. Jackson LA, Neuzil KM, Whitney CG, et al. Safety of varying dosages of 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine in seniors previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2005;23:3697–3703.
 79. Scott DA, Komjathy SF, Hu BT, et al. Phase 1 trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2007;25:6164–6166.
 80. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, 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;32:2364–2374.
 81. Shiramoto M, Hanada R, Juergens C, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine

- compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Japanese adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(9):2198–2206.
82. Tinoco JC, Juergens C, Ruiz Palacios GM, et al. Open-label trial of immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 50 years of age in Mexico. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22:185–192.
83. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 Years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:822–825.
84. Stoecker C, Kim L, Gierke R, Pilishvili T. Incremental cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults age 50 years and older in the United States. *J Gen Intern Med.* 2016;31:901–908.
85. Goldblatt D, Southern J, Andrews N, et al. The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50–80 years. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1318–1325.
86. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, 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;31:3594–3602.
87. Glesby MJ, Watson W, Brinson C, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults previously vaccinated with pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis.* 2015;212:18–27.
88. Centers for Disease C. Update: pneumococcal polysaccharide vaccine usage—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1984;33:273–276.
89. Prevention of pneumococcal disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1997;46(RR–8):1–24.
90. Centers for Disease C. Pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1989;38:64–68.
91. Centers for Disease C Prevention, Advisory Committee on

- Immunization P. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:1102–1106.
92. Centers for Disease C. Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:816–819.
 93. Blackwell DL, Lucas JW, Clarke TC. Summary health statistics for U.S. adults: national health interview survey. 2012. *Vital Health Stat.* 2014;10:1–161.
 94. Hung M, Williams WW, Lu PJ, et al. Vaccination Coverage Among Adults in the United States. National Health Interview Survey; 2016: <https://www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/coverage/adultvaxview/NHIS-2016.html#pneumo>.
 95. Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, et al. Surveillance of vaccination coverage among adult populations - United States. 2015. *MMWR Surveill Summ.* 2017;66:1–28.
 96. Albright K, Hurley LP, Lockhart S, et al. Attitudes about adult vaccines and reminder/recall in a safety net population. *Vaccine.* 2017;35:7292–7296.
 97. Hurley LP, Bridges CB, Harpaz R, et al. Physician Attitudes toward adult vaccines and other preventive Practices, United States. 2012. *Public Health Rep.* 2016;131:320–330.
 98. Hurley LP, Allison MA, Pilishvili T, et al. Primary care physicians' struggle with current adult pneumococcal vaccine recommendations. *J Am Board Fam Med.* 2018;31:94–104.
 99. Pilishvili T, Gierke R, Kim L, Stoecker C. Potential public health impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine use among adults 65 years of age or older. In: *Paper Presented at: IDWeek.* 2014. Philadelphia, PA.
 100. Parham P. Flying the first class flag. *Nature.* 1992;357:193–194.
 101. Carrington M, Colonna M, Spies T, Stephens JC, Mann DL. Haplotypic variation of the transporter associated with antigen processing (TAP) genes and their extension of HLA class II region haplotypes. *Immunogenetics.* 1993;37:266–273.
 102. Yewdell JW, Esquivel F, Arnold D, Spies T, Eisenlohr LC, Bennink JR. Presentation of numerous viral peptides to

mouse major histocompatibility complex (MHC) class I-restricted T lymphocytes is mediated by the human MHC-encoded transporter or by a hybrid mouse-human transporter. *J Exp Med.* 1993;177:1785–1790.

Índice alfabético

Nota: Los números de página seguidos de «f» y «t» indican figuras y tablas, respectivamente.

A

Actividad bactericida sérica (SBA), pruebas, [110](#)

Adultos inmunodeprimidos, [6-8](#)

capacidad inmunógena de las vacunas, [143-144](#)

difteria, [151-152](#)

espectro, [140](#)

Food and Drug Administration (FDA), [139-140](#)

inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) α , [143](#)

inmunodepresión de grado

alto, [140](#), [141t](#)

bajo, [140](#), [141t](#)

personas inmunodeprimidas, [148](#)

principios generales, [139](#)

procesos inmunodepresores específicos, [141-148](#)

receptores de TOS, [145-148](#)

Streptococcus pneumoniae, [141-143](#)

tétanos, [151-152](#)

tétanos-difteria-tos ferina acelular (Tdpa), [141](#)

tocilizumab, [143-144](#)

trasplante de órganos sólidos (TOS), [139](#)

tratamientos, [141-148](#)

abatacept, [143-144](#)

Haemophilus influenzae, [141](#)

hepatitis B (HB), [141](#)

- infección
 - por el VIH, [141-143](#)
 - por el virus del papiloma humano (VPH), [143](#)
- neoplasia maligna, [144](#)
- quimioterapia, [144](#)
- receptores de TCMH, [144-145](#), [145t](#)
- vacuna
 - contra la gripe de virus inactivados (VGVI), [143-144](#)
 - contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis (SRP), [141](#)
- vacuna(s)
 - antimeningocócicas, [152](#)
 - antineumocócica(s), [143-144](#), [151](#)
 - conjugada (VNC13), [141](#)
 - contra HIB, [152-154](#)
 - adyuvadas, [153](#)
 - en dosis elevadas, [153](#)
 - hepatitis A, [153-154](#)
 - hepatitis B, [152-153](#)
 - intradérmicas, [153](#)
 - de microorganismos inactivados, [139-140](#), [148-151](#)
 - ACIP, [148-149](#)
 - dosis de recuerdo, [150-151](#)
 - contra la gripe, [148-149](#)
 - adyuvada, [149-150](#)
 - en dosis altas, [149](#)
 - recombinantes (VGR), [148-150](#)
 - inhibición de la hemaglutinación (IH), [148-149](#)
 - media geométrica de los títulos (MGT), [149](#)
 - reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), [149](#)
 - vacuna intradérmica, [150](#)
 - contra la tos ferina, [151-152](#)

- de virus vivos, [154-156](#)
 - atenuados, [139-140](#), [140t](#)
 - contra la gripe (VGVA), [148](#)
 - contra el herpes zóster, [155-156](#)
 - SRP, [154](#)
 - para viajeros, [156](#)
 - contra el VVZ, [155](#)
 - contra el VPH, [154](#)
- virus de la varicela-zóster (VVZ), [139-140](#)
- VNC heptavalente (VNC7), [144](#)
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), [6-9](#), [119t-120t](#)
 - protección vacunal y pruebas, [122](#)
 - vacunas antimeningocócicas conjugadas, [118](#)
- Adyuvantes, [135-137](#)
- Aedes aegypti*, [75](#)
- Aedes albopictus*, [75](#)
- Alumbre, [135](#)
- Amplificación dependiente de anticuerpos (ADA), [77](#)
- Antibióticos, quimioprofilaxis, [106](#)
- Antígeno leucocítico humano (HLA), [132](#)
- Arquitectura verbal simple, [27-28](#)

B

Bacillus anthracis, [134-135](#)

C

Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), [42](#)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), [3](#)

Cifosis, [38-39](#)

Clinical Immunization Safety Assessment (CISA), proyecto, [5](#)

Clostridium difficile, [35](#)

Comunicación interpersonal, métodos de

- afirmaciones, [29](#)
 - sumarias, [29](#)
- arquitectura verbal simple, [27-28](#)
- asistencia sanitaria de estilo analítico, [31](#)
- cambios estructurales/culturales, [28](#)
- captación subóptima, [25](#)
- comunicación
 - OARS, [29](#), [30t](#)
 - paciente-profesional, [26](#), [27t](#)
 - presuntiva, [26-28](#)
- consideraciones, [25-26](#)
- contenido del mensaje, [32-33](#)
- corrección de mitos, [33](#), [33t](#)
- defensas, [29](#)
- entrevista
 - de estilo cognitivo, [29-32](#), [31t](#)
 - motivacional (EM), [28-29](#), [30t](#)
- escucha reflexiva, [29](#)
- investigación, [32-33](#)
- modelo de estilos cognitivos preferidos y de toma de decisiones en salud (PCSDM), [29-31](#)
- personal clínico, [28](#)
- «postura inferior», [29](#)
- preguntas abiertas, [29](#)
- retos respecto al suministro, [25](#)
- toma de decisiones económicas, [26-27](#)
- Correlato de protección (CoP), [133](#)
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), [10-11](#)
- Countermeasures Injury Compensation Program (CICP), [16](#)
- Cuidados prolongados (CP), [37](#), [48-49](#)

D

Dexametasona, coadyuvante, [106](#)

Difteria, [196-197](#)

Dominio de oligomerización ligador de nucleótidos (NOD), [131](#)

E

Efecto(s)

adverso tras la vacunación (EATV)

comunicación, [6](#)

evaluación de afectados, [5](#)

proyecto Clinical Immunization Safety Assessment (CISA), [5](#)

Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), [6](#)

CV adversos graves (MACE), [44-45](#)

EM, [Véase Entrevista motivacional \(EM\)](#)

Encefalitis

japonesa (EJ), [171-172](#)

transmitida por garrapatas (ETG), [174-175](#)

Enfermedad

evitable con la vacunación (EEV)

calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), [42](#)

cifosis, [38-39](#)

cuidados prolongados (CP), [37](#)

deterioro funcional, [37-38](#)

discapacidad evitable con vacunación, [37-41](#)

edad, [36-42](#)

eficacia vacunal (EV), [37](#)

enfermedad

neumocócica

invasora (ENI), [39-40](#)

no invasora (ENNI), [39-40](#)

seudogripal (ESG), [37](#)

factores inmunitarios, [39](#)

HZ, [41-42](#)

- índice de letalidad (IL), [41](#)
- nefropatía crónica, [39](#)
- neumonía extrahospitalaria, [40](#)
- neuralgia postherpética (NPH), [42](#)
- Pneumonia Severity Index (PSI), [41](#)
- presentación clínica, [36-42](#)
- proteína C reactiva (CRP), [42](#)
- resultados cardiovasculares (CV), [37-38](#)
- S. pneumoniae*, [39-41](#)
- secreciones, [38-39](#)
- trastorno endocrino, [39](#)
- virus de la varicela-zóster (VVZ), infección, [41](#)
- volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV1), [38-39](#)
- meningocócica
 - dexametasona coadyuvante, [106](#)
 - diagnóstico, [106](#)
 - en EE. UU, [105-106](#)
 - epidemiología actual, [107f](#)
 - brotes por grupo capsular B, [108-109](#), [109t](#)
 - Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib), [107](#)
 - incidencia anual media por edades, [108](#), [108f](#)
 - estado de portador, [106-107](#)
 - factores de riesgo, [106-107](#)
 - penicilina intravenosa, [106](#)
 - quimioprofilaxis antibiótica, [106](#)
- neumocócica invasora (ENI), [39-40](#)
- seudogripal (ESG), [37](#)
- Entrevista motivacional (EM), [28-29](#), [30t](#)
- Envejecimiento
 - Centers for Disease Control and Prevention (CDC), [36](#)
 - Clostridium difficile*, [35](#)
 - efectos CV adversos graves (MACE), [44-45](#)

enfermedad

CV, [44-45](#)

evitable con la vacunación (EEV), [Véase Enfermedad evitable con la vacunación \(EEV\)](#)

envejecimiento de origen inflamatorio, [35](#)

estafilococo, [35](#)

estudios controlados aleatorizados (ECA), [43-44](#)

inmunosenescencia, [Véase Inmunosenescencia](#)

mayor nivel de educación, [36](#)

presentación clínica, [36-42](#)

riesgo sociodemográfico, [36](#)

sistema Veterans Affairs (VA), [36](#)

trastorno trombótico, [44-45](#)

vacuna

antineumocócica, [44](#)

contra la gripe, [43-44](#), [43f](#)

contra el herpes zóster, [44](#)

vacunación

cuidados prolongados, [48-49](#)

desigualdad racial, [48](#)

obstáculos, [47-48](#)

Epstein-Barr, virus (VEB), [46](#)

Estilo cognitivo, entrevista, [29-32](#), [31t](#)

Estudios controlados aleatorizados (ECA), [43-44](#)

F

Fenotipos inmunitarios efectores de inmunidad protectora, [133](#)

FHbp meningocócico, [110](#)

Fiebre amarilla, vacuna, [166-168](#)

Food and Drug Administration (FDA), [2](#)

G

Gripe A, virus, [89](#)
Gripe B, virus, [89](#)
Gripe C, virus, [89](#)
Grupo B, vacunas, [120](#)
Grupo capsular B, vacunas, [113-117](#)
 anticuerpos séricos, [115-116](#)
 eficacia vacunal, [116](#)
 estado de portador faríngeo, [117](#)
 MenB-4C, [114-115](#)
 MenB-FHbp, [114-115](#)
 seguridad, [116-117](#)
Guillain-Barré, síndrome (SGB), [3](#), [75](#)

H

Haemophilus influenzae de tipo B (Hib), [107](#)
Hepatitis A, [163-164](#), [196](#)
Hepatitis B, [164-165](#), [192-194](#)
Herpes zóster (HZ), [194](#)
 fases pustulosa y costrosa, [55](#), [55f](#)
 fisiopatología, [55-59](#)
 latencia, [55-57](#)
 virus de la varicela-zóster (VVZ), *Véase* [Varicela-zóster, virus \(VVZ\)](#)
 gravedad, [55](#)
 incidencia por edades, [55](#), [56f](#)
 manifestaciones clínicas, [55](#)
 neuralgia postherpética (NPH), [55](#)
 subunidades, [62-68](#)
 capacidad inmunógena, [68-70](#)
 coadministración, [68](#)
 cociente coste-eficacia (CCE), [70](#)
 coste-eficacia, [70](#)
 eficacia, [62-68](#), [63f](#), [70](#)

- inmunidad específica frente al VVZ, [68-70](#)
- mecanismo, [68-70](#)
- NPH, [63-66](#)
- poblaciones inmunodeprimidas, [67-68](#)
- razones y composición, [62](#)
- receptores previos de vacuna ZVL/personas con HZ previo, [68](#)
- respuesta(s)
 - inmunitarias, [69](#)
 - de reactivación, [68-70](#)
- seguridad, [66-67](#)
- temas futuros, [70](#)
- tolerancia, [66-67](#)
- ZOE-50, [62](#)
- ZOE-70, [62](#)
- vacuna(s), [44](#), [155-156](#)
 - contraindicaciones, [156](#)
 - correlatos de protección, [156](#)
 - recombinante de subunidades, [156](#)
 - de virus vivos atenuados (ZVL), [59-60](#), [155-156](#)
 - capacidad inmunógena, [59-60](#)
 - eficacia, [59t](#)
 - estudio esencial, [59](#)
 - estudios de efectividad, [60](#)
 - protección inmunitaria, [60](#)
 - subestudio de la capacidad inmunógena, [59-60](#)

I

Inmunidad

- adaptativa, [131-133](#)

- innata, [131-133](#)

Inmunología

- adyuvantes, [135-137](#)

- alumbre, [135](#)
- antígeno leucocítico humano (HLA), [132](#)
- Bacillus anthracis*, [134-135](#)
- CoP, [136-137](#)
- correlato de protección (CoP), [133](#)
- dominio de oligomerización ligador de nucleótidos (NOD), [131](#)
- fenotipos inmunitarios efectores de inmunidad protectora, [133](#)
- hipermutación somática (SHM), [132](#)
- inmunidad
 - adaptativa, [131-133](#)
 - innata, [131-133](#)
- linfocitos B, [132](#)
- linfocitos T, [132](#)
- lípidos A monofosforilo (MPL), [135-136](#)
- memoria, [131-133](#)
- Mycobacterium tuberculosis*, [135](#)
- patrones moleculares asociados a los microorganismos patógenos (PAMP), [131](#)
- razones para la vacunación, [131](#)
- receptores de tipo *toll* (TLR), [131](#)
- Staphylococcus aureus*, [131](#)
- Streptococcus pneumoniae*, [131](#)
- tendencias futuras, [137](#)
- vacunología inversa, [134-135](#)

Inmunosenescencia

- defectos específicos múltiples, [46](#)
- estrategias, [46-47](#)
- factores, [45-46](#)
- importancia clínica, [46](#)
- linfocitos T cooperadores foliculares (Tfh), [46](#)
- partículas similares a virus (PSV), [47](#)
- refuerzo de vacunas, [47](#)

virus

de Epstein-Barr (VEB), [46](#)

del papiloma humano (VPH), [47](#)

L

Linajes hipervirulentos, [109](#)

Linfocitos B, [132](#)

epítomos frente al VZIK, [77](#)

Linfocitos T, [132](#)

cooperadores foliculares (Tfh), [46](#)

Lípido A monofosforilo (MPL), [135-136](#)

M

MATS, [Véase Sistema de tipado de antígenos meningocócicos \(MATS\)](#)

MCV4-CRM, [112](#)

MCV4-DT, [112](#)

Memoria, [131-133](#)

MenB-4C, [114-115](#)

MenB-FHbp, [114-115](#)

Mensaje, contenido, [32-33](#)

Mitos, [33](#), [33t](#)

Modelo de estilos cognitivos preferidos y de toma de decisiones en salud (PCSDM), [29-32](#)

Mujeres

gestantes, [6](#), [7t](#)

en período de lactación, [6](#)

Mycobacterium tuberculosis, [135](#)

N

National Academy of Medicine (NAM), [15](#)

Neisseria meningitidis, [168](#), [190-191](#)

caracterización, [109-110](#)

Neumonía extrahospitalaria, [40](#)

O

OARS, comunicación, [29](#), [30t](#)

P

Paciente-profesional, comunicación, [26](#), [27t](#)

Partículas similares a virus (PSV), [47](#)

Patrones moleculares asociados a los microorganismos patógenos (PAMP), [131](#)

PCSDM, [Véase Modelo de estilos cognitivos preferidos y de toma de decisiones en salud \(PCSDM\)](#)

Penicilina intravenosa, [106](#)

Personal sanitario, vacunaciones

definiciones, [179](#)

enfermedad evitable con vacunación, [182](#)

entorno protegido, [181](#)

gestante, [183](#)

inmunodeprimido, [183](#)

métodos, [182t](#)

parotiditis, [183-185](#)

poblaciones especiales, [183](#)

profilaxis posterior a la exposición

difteria, [196-197](#)

gripe, [195](#)

hepatitis A, [196](#)

hepatitis B, [192-194](#)

N. meningitidis, [195-196](#)

rabia, [196](#)

recomendaciones generales, [191](#)

sarampión, [191-192](#)

tos ferina, [195](#)

varicela-zóster, [194](#)

- rubéola, [183-185](#)
- sarampión, [183-185](#)
- vacuna, [180t](#)
- vacunaciones previas a la exposición, [179-191](#)
 - hepatitis B, [185-187](#)
 - Neisseria meningitidis*, [190-191](#)
 - profilaxis posterior a la exposición, [191-197](#)
 - recomendaciones generales, [179-182](#)
 - vacuna
 - contra la gripe, [187-190](#)
 - contra la tos ferina, [190](#)
 - contra la varicela, [187](#)
- Personas inmunodeprimidas, [6-8](#)
- Poliomielitis, virus, [174](#)
- Polisacárido(s)
 - meningocócico, [109](#)
 - vacunas, [111](#)
- Polisacárido-proteína, vacunas conjugadas, [111-113](#)
 - anticuerpos séricos, [112-113](#)
 - eficacia vacunal, [113](#)
 - estado de portador faríngeo, [113](#)
 - MCV4-CRM, [112](#)
 - seguridad, [113](#)
- Programa Postlicensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM), [10](#)
- Proteína de membrana externa (OMP), genotipado, [109](#)
- Pruebas
 - detección de ácidos nucleicos (DAN), [76](#)
 - de SBA basadas en el uso de complemento de conejo (rSBA), [110](#)
- R**
- Rabia, [196](#)
 - vacuna, [172-173](#)

Reacción(es)

adversas, [1](#)

administración de la vacuna, [3](#)

ejemplos, [2-3](#)

graves, [3](#)

habituales, [2](#)

en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), [90](#)

Receptores de tipo *toll* (TLR), [131](#)

S

Seguridad vacunal

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), [6-9](#)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), [3](#)

compensación por lesiones vacunales, [16](#)

consideraciones clínicas, [3-6](#)

causalidad, [5](#)

comunicación

de EATV, [6](#)

con los pacientes, [3-4](#)

decisión, [4](#)

dosis adicionales, [5-6](#)

EATV, [5](#)

estrategias, [4-5](#)

prevención de reacciones adversas, [4](#)

tratamiento de reacciones adversas graves, [5](#)

cooperación internacional, [10-11](#)

Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), [10-11](#)

Countermeasures Injury Compensation Program (CICP), [16](#)

efecto adverso tras la vacunación (EATV), [1](#)

emergencia global de una nueva cepa de gripe A en 2009 (pH1N1), [14](#)

enfermedad viscerótropa asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla (EVA-VFA), [3](#)

fiebre amarilla (FA), 3

Food and Drug Administration (FDA), 2

National Academy of Medicine (NAM), 15

número y frecuencia, 14-15

NVPO, 15

poblaciones, 6-9

- contactos familiares, 8-9
- especiales, 6-9
- mujeres
 - gestantes, 6, 7t
 - lactantes, 6
- personal sanitario, 8-9
- personas
 - infectadas por el VIH, 8
 - inmunodeprimidas, 6-8
 - con trastornos autoinmunitarios, 8
- seguridad vacunal posterior a la autorización, 6
- vacunas
 - contra el tétanos, la difteria y la tos ferina acelular (Tdpa), 6
 - de microorganismos inactivados, 6

pruebas, 15

reacciones adversas, 1

- administración de vacunas, 3
- ejemplos, 2-3
- graves, 3
- habituales, 2

riesgos, 1

síndrome de Guillain-Barré (SGB), 3

tiomersal, 14

trastornos del espectro autista, 14

Vaccine Injury Compensation Program (VICP), 3

vacuna(s)

- adyuvadas, EE. UU, [13-14](#)
- contra el VPH, [14](#)
- de virus vivos atenuados contra la gripe (VGVA), [2](#)
- valoración, [9-11](#)
 - de la seguridad
 - posterior a la autorización, [9-10](#)
 - EE. UU, [10](#)
 - ejemplos, [11](#)
 - programa Postlicensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM), [10](#)
 - proyecto CISA, [10](#)
 - Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), [10](#)
 - Vaccine Safety Datalink (VSD), [10](#)
 - previa a la autorización, [9](#)
 - vigilancia, [9-11](#)
 - de las respuestas de salud pública, [11-13](#)
 - pandemia de la gripe H1N1 de 2009, [12](#)
 - Smallpox Vaccination Program, [12-13](#)
 - virus de la varicela-zóster (VVZ), [3](#)
- Sistema de tipado de antígenos meningocócicos (MATs), [110](#)
- Staphylococcus aureus*, [131](#)
- Streptococcus pneumoniae*, [131](#)

T

- Tos ferina, [195](#)
- TOS, receptores, [145-148](#)
 - asplenia funcional, [147](#), [147t](#)
 - esplenectomía, [147](#), [147t](#)
 - estudio controlado aleatorizado (ECA), [146](#)
 - evaluación previa al trasplante, [145-146](#)
 - gestación, [146-147](#)
 - inmunodeficiencias primarias, [147-148](#)

antes del trasplante, [145-148](#)

después del trasplante, [146](#)

Trastornos del espectro autista, [14](#)

U

Uretritis meningocócica, [105-106](#)

V

Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), [6](#), [10](#)

Vacuna(s)

de ácidos nucleicos, [83](#)

administración, [3](#)

de ADN de prM-Env plasmídica, [77](#)

adyuvadas, EE. UU, [13-14](#)

antimeningocócica(s), [168-169](#)

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), [118](#)

cobertura frente a cepas inducida por la vacuna, [110-111](#)

conjugadas de polisacárido-proteína, [111-113](#)

control de brotes

perspectivas para el futuro, [122-123](#)

protección vacunal y pruebas, [122](#), [122f](#)

del grupo (capsular) B, [113-117](#), [120](#)

medida, [110-111](#)

no recomendada, [120](#)

de polisacáridos, [111](#)

precauciones y contraindicaciones, [121](#)

toma de decisiones clínicas, [121](#)

vacunación sistemática

mayor riesgo de enfermedad/exposición, [118-119](#)

personas de 11-18 años de edad, [118](#)

antineumocócica, [44](#)

antecedentes, [201](#)

- calendario de vacunación, [206-208](#)
 - historia, [206](#)
 - recomendaciones vigentes, [206-208](#), [207t](#)
- conjugada, [205-206](#)
 - capacidad inmunógena, [205](#)
 - desarrollo, [205](#)
 - efectividad, [205-206](#)
 - eficacia, [205-206](#)
 - historia, [205](#)
 - seguridad, [206](#)
 - VNC13, [206](#)
 - VNP23, [206](#)
- consideraciones sobre salud pública, [208](#)
- enfermedad neumocócica invasora (ENI), [201](#)
- epidemiología, [202-203](#), [203f](#)
- de polisacáridos, [203-205](#)
 - administración, [205](#)
 - capacidad inmunógena, [204](#)
 - efectividad, [204](#)
 - eficacia, [204](#)
 - historia y desarrollo, [203-204](#)
 - seguridad, [204-205](#)
- Streptococcus pneumoniae*, [201](#)
- antitifoidea, [165-166](#)
- contra la gripe
 - diseño de estudios de efectividad, [90](#)
 - efecto directo en diferentes poblaciones
 - adultos
 - jóvenes sanos, [91-95](#), [93t-94t](#)
 - mayores, [95](#), [96t](#)
 - mujeres gestantes, [95-97](#), [97t](#)
 - niños sanos, [91](#), [92t](#)

- eficacia vacunal, [90](#)
- preparado, [90](#)
- protección indirecta e inmunidad de grupo
 - vacunación
 - de niños, [97-98](#)
 - de personal sanitario, [98](#)
- resultado, [90-91](#)
- tipos, [89](#)
- vacunación repetida, [98-99](#)
- virus
 - de la gripe A, [89](#)
 - de la gripe B, [89](#)
 - de la gripe C, [89](#)
 - inactivados (VGVI), [89](#)
 - vivos atenuados (VGVA), [2](#), [89](#)
- de péptidos, [82](#)

VAERS, [Véase Vaccine Adverse Event Reporting System \(VAERS\)](#)

Varicela, [194](#)

Varicela-zóster, virus (VVZ)

- administración de la vacuna contra la varicela, [155](#)
- capacidad inmunógena de la vacuna contra la varicela, [155](#)
- correlatos de protección, [155](#)
- indicaciones de la vacuna contra la varicela, [155](#)
- inmunidad, [57](#)
 - celular específica frente al VVZ (IC-VVZ), [57-59](#), [58f](#)
- latencia, [57](#)
- manifestaciones clínicas, [57](#)
- pruebas de inmunidad, [155](#)

VGVA, [Véase Vacuna contra la gripe, virus vivos atenuados \(VGVA\)](#)

Viajeros adultos

- consulta previa al viaje, [163](#)
- encefalitis

- japonesa (EJ), [171-172](#)
 - contraindicaciones, [171-172](#)
 - otras consideraciones, [172](#)
 - vacuna, [171](#)
- transmitida por garrapatas (ETG), [174-175](#)
 - consideraciones, [175](#)
 - contraindicaciones, [175](#)
 - propagación y transmisión, [175](#)
 - reacciones adversas, [175](#)
- hepatitis A, [163-164](#)
 - concentraciones de anticuerpos protectoras, [164](#)
 - contraindicaciones, [164](#)
 - efectos adversos, [164](#)
 - gestación, [164](#)
 - HAVRIX, [163-164](#)
 - inmunoglobulina, [164](#)
 - seguridad, [164](#)
 - vía fecal-oral, [163](#)
- hepatitis B, [164-165](#)
 - consulta previa al viaje, [164](#)
 - contraindicaciones, [164](#)
 - dos vacunas de un solo antígeno, [164](#)
 - efectos adversos, [164](#)
 - gestación, [165](#)
 - profilaxis posterior a la exposición, [165](#)
 - seguridad, [164](#)
- Streptococcus pneumoniae*, [163](#)
- vacuna
 - anticolérica, [169-171](#)
 - consideraciones, [170](#)
 - contraindicaciones, [170](#)
 - Vaxchora, [169-170](#)

Vibrio cholera, 169

antimeningocócica, 168-169

- contraindicaciones, 169
- efectos adversos, 169
- estrategias de profilaxis adicional, 169

Neisseria meningitidis, 168

antirrábica, 172-173

- contraindicaciones, 173
- inmunoglobulina, 172-173
- otras consideraciones, 173
- profilaxis posterior a la exposición, 173
- reacciones adversas, 173

antitifoidea, 165-166

- estudios clínicos, 165
- prevención, 165

Salmonella enterica, 165

contra la fiebre amarilla, 166-168

- efectos secundarios adversos, 166-167
- eficacia, 166
- enfermedad clínica, 166
- epidemiología, 166
- gestación, 167
- infección por el VIH, 167-168
- microorganismo patógeno y transmisión, 166
- personas mayores, 168
- prevención, 166
- riesgo para los viajeros, 166
- usos, 167

virus de la poliomielitis, 174

- consideraciones, 174
- contraindicaciones, 174

VIH, personas infectadas, 8

Virus del papiloma humano (VPH), [14](#), [47](#)
Volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV1), [38-39](#)
VZIK-GAS6, complejos, [76-77](#)

Z

Zika, virus (VZIK)

- actividades de desarrollo de vacunas

 - anticuerpo bloqueador de IFNAR, [81](#)

 - estudios clínicos, [78](#), [79t-80t](#)

- vacuna(s)

 - de ácidos nucleicos, [76](#)

 - de adenovirus contra el VZIK, [78-82](#)

 - de ARN, [83-84t](#)

 - de partículas similares a virus (PSV), [81](#)

 - de péptidos, [82](#)

 - quimérica contra el VZIK, [79](#)

 - de virus

 - inactivados, [82](#)

 - vivos atenuados contra el VZIK, [78](#)

- desafíos

 - científicos, [82-84](#)

 - económicos, [85](#)

 - éticos, [84-85](#)

 - legislativos, [85](#)

- enfermedad, [75-76](#)

- epidemiología, [75](#)

- historia, [75](#)

- inmunología

 - amplificación dependiente de anticuerpos (ADA), [77](#)

 - anticuerpos (Ac), [77](#)

 - complejos VZIK-GAS6, [76-77](#)

 - epítomos de linfocitos B frente al VZIK, [77](#)

receptores de entrada y factores de adhesión, [76-77](#)
respuestas de linfocitos T, [78](#)
vacuna de ADN de prM-Env plasmídica, [77](#)
medidas de salud pública, [76](#)
zonas endémicas, [76](#)
Zóster, herpes, [Véase Herpes zóster \(HZ\)](#)

Índice

Portada	2
Índice de capítulos	3
Página de créditos	10
Colaboradores	12
Prólogo	17
Capítulo 1: Seguridad vacunal	21
Introducción	22
Ejemplos de reacciones adversas	25
Aspectos clínicos de la seguridad vacunal	28
Poblaciones especiales	34
Valoración y control de la seguridad vacunal	40
Vigilancia de la seguridad vacunal durante las respuestas de salud pública	46
Seguridad de vacunas adyuvadas utilizadas en EE. UU.	50
Algunas preocupaciones sobre la seguridad de las vacunas	52
Cómo se analizan y se convierten en decisiones políticas las pruebas sobre la seguridad vacunal	55
Indemnización por lesiones vacunales	58
Conclusión	60
Descargo de responsabilidad	61
Capítulo 2: Estrategias de comunicación interpersonal para aumentar la aceptación de las vacunas en los adultos	83
Antecedentes	84
Consideraciones generales sobre las intervenciones de comunicación interpersonal	85
Introducción a estrategias para la comunicación profesional-paciente	87
Comunicación con supuestos	89
Entrevista motivacional	92
Entrevista basada en el estilo cognitivo	95
Contenido del mensaje	98
Desmontando mitos	100
Conclusión	101
Agradecimientos	102
Capítulo 3: Consideraciones especiales sobre las vacunas en los ancianos	106
Introducción	107

La edad, un riesgo sociodemográfico para enfermar	109
Edad, presentación clínica y enfermedades evitables con la vacunación	111
Edad y presentación del herpes zóster	120
Edad y repercusión de las vacunas sobre los resultados	122
Inmunosenescencia y factores que influyen en ella	128
Estrategias para vencer los efectos de la inmunosenescencia	130
Obstáculos para la vacunación	132
Utilización de las vacunas en los cuidados prolongados	133
Necesidades futuras	135
Resumen	136
Capítulo 4: Vacunas contra el herpes zóster: ¿qué novedades hay?	151
Herpes zóster	152
Vacuna contra el herpes zóster: virus vivos	157
Vacuna contra el herpes zóster: virus inactivados	162
Vacuna contra el herpes zóster: de subunidades	163
Mecanismo de acción y capacidad inmunógena de la vacuna HZ/su	174
Relación coste-eficacia de las vacunas ZVL y HZ/su	177
Importancia de la eficacia de la vacuna HZ/su en las personas mayores	178
Capítulo 5: Vacunas frente al virus del Zika: situación actual	188
Historia y epidemiología del virus del Zika	189
Enfermedad por el virus del Zika	190
Medidas de salud pública	191
Aspectos inmunológicos de la infección por el virus del Zika	193
Tendencias actuales en el desarrollo de vacunas	196
Cuestiones y limitaciones científicas, legislativas y éticas en el diseño y estudio de vacunas frente al virus del Zika	207
Resumen	211
Capítulo 6: Vacunas contra la gripe: ¿son eficaces o no?	222
Virus de la gripe humana	223
Tipos de vacuna contra la gripe	224
Formulación de las vacunas contra la gripe	225
Diseño de estudios de eficacia y efectividad de las vacunas	226
Criterios de valoración en los estudios de eficacia y efectividad de las vacunas contra la gripe	227
Efecto directo en diferentes poblaciones	228
Protección indirecta e inmunidad de grupo	236
Vacunación repetida	239

Conclusión	241
Capítulo 7: Uso práctico de las vacunas antimeningocócicas: a quién y cuándo vacunar	254
Introducción	255
Antecedentes de las vacunas antimeningocócicas	264
Vacunas de polisacáridos	266
Vacunas conjugadas de polisacáridos-proteínas	267
Vacunas contra el grupo capsular B	273
Recomendaciones y razones del Advisory Committee on Immunization Practices	281
Vacunación sistemática	283
No recomendada	286
Vacunas del grupo B	287
Vacunación sistemática	288
Basadas en la toma de decisiones clínicas	290
Precauciones y contraindicaciones	291
Control de los brotes meningocócicos	292
Perspectivas futuras	295
Capítulo 8: Inmunología de las vacunas: ¿qué necesitan saber los profesionales clínicos?	315
Introducción	316
Inducción de una respuesta inmunitaria protectora: repaso terminológico	317
Diferentes formas de inmunidad protectora: fenotipos inmunitarios efectores	321
Diferentes tipos de vacunas	324
Adyuvantes	327
Direcciones futuras en la inmunología de las vacunas: conclusiones	330
Capítulo 9: Uso de las vacunas en los adultos inmunodeprimidos: problemas y soluciones	334
Introducción	335
Principios generales	336
Vacunas de microorganismos vivos atenuados	337
Espectro de anfitriones inmunodeprimidos	340
Momento de la vacunación	341
Trastornos y tratamientos inmunodepresores específicos	342
Vacunas para contactos familiares de personas inmunodeprimidas y personal sanitario que trabaja con personas inmunodeprimidas	355
Vacunas de microorganismos inactivados	357
Vacunas antineumocócicas	363

Vacunas contra el tétanos, la difteria y la tos ferina	364
Vacunas antimeningocócicas	365
Vacunas contra Haemophilus influenzae de tipo B	366
Vacunas contra la hepatitis	367
Vacunas contra el virus del papiloma humano	371
Vacunas de microorganismos vivos	372
Vacunas de microorganismos vivos para viajeros	377
Conclusiones	378
Capítulo 10: Vacunas para viajeros adultos: ¿cuándo y por qué?	396
Vacunas para viajeros adultos: ¿cuándo y por qué?	397
Vacuna contra la hepatitis A	398
Vacuna contra la hepatitis B	400
Vacuna antitifoidea	402
Vacuna contra la fiebre amarilla	404
Vacuna antimeningocócica	409
Vacuna anticolérica	413
Vacuna contra la encefalitis japonesa	416
Vacuna antirrábica	419
Vacuna antipoliomielítica	422
Vacuna contra la encefalitis transmitida por garrapatas	425
Conclusión	428
Agradecimientos	429
Capítulo 11: Vacunación del personal sanitario	435
Definiciones	437
Vacunación previa a la exposición	438
Profilaxis posterior a la exposición	460
Agradecimientos	472
Capítulo 12: Vacunas antineumocócicas en los adultos: ¿a quién, qué, cuándo?	485
Introducción	486
Características epidemiológicas de la enfermedad neumocócica en los adultos	488
Vacunas antineumocócicas para los adultos	491
Calendario de vacunación y uso/recomendaciones	497
Consideraciones de salud pública	500
Descargo de responsabilidad	501
Índice alfabético	513