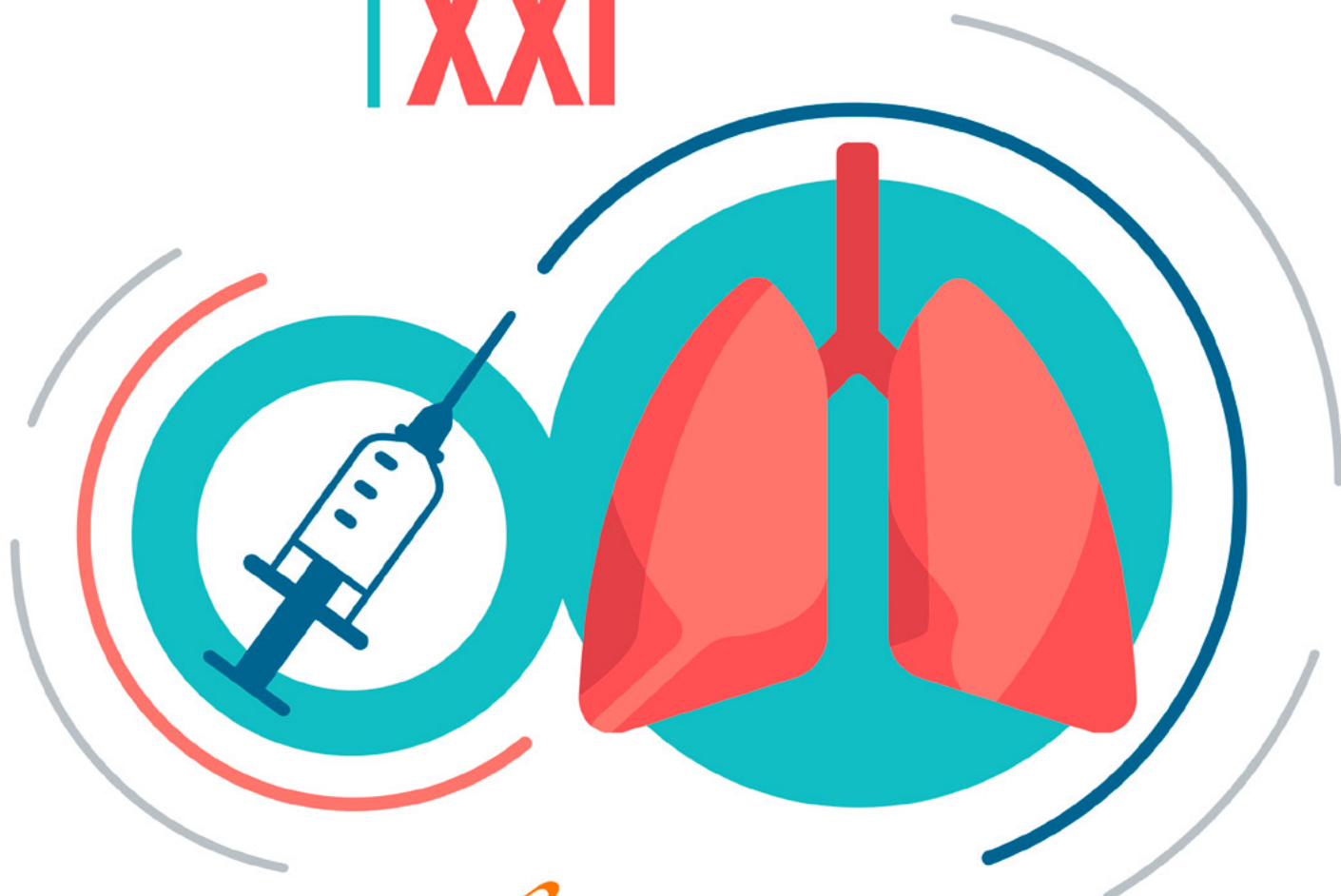


Vacunación del Paciente Respiratorio en el Siglo XXI



SEMERGEN

Sociedad
Española
de Médicos
de Atención
Primaria

AP

CNC 2022-00248

Con la colaboración de:





A efectos de transparencia, le informamos que GSK ha colaborado en la financiación de la presente publicación. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK. GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.

Índice

Introducción 4

Inmunosenescencia y vacunas 5

Tosferina 11

Vacuna de la GRIPE y EPOC 45

Herpes Zóster y su prevención
en el paciente con EPOC..... 55



Introducción

José-Tomás Gómez Sáenz

Médico de familia, Centro de salud de Nájera (La Rioja) Responsable del Grupo de Trabajo de Respiratorio de SEMERGEN

La patología respiratoria constituye casi el 15% de las consultas de un médico de familia. Junto a las patologías crónicas como la EPOC, el asma o el cáncer de pulmón, las infecciones respiratorias siguen constituyendo una importante parte de nuestra práctica clínica. En el siglo XXI, las sociedades tienen un alto porcentaje de personas mayores y las esperanzas de vida se acercan a los 80 años. El paciente respiratorio crónico, muy en especial el paciente con EPOC, suele ser un paciente con importantes comorbilidades y elevada edad. Las patologías crónicas y también la edad colocan a nuestros mayores y enfermos crónicos en inferioridad de condiciones para afrontar las infecciones. A esto se añade la inmunosenescencia, entendida como los cambios en el sistema inmune asociados a la edad. Estos cambios afectan tanto a la respuesta humoral como celular, con una respuesta más limitada a la vacunación y la susceptibilidad a ciertas enfermedades.



Las vacunas han constituido una de las mayores revoluciones en la historia de la humanidad y, durante el siglo XX, casi eliminaron la mayoría de las enfermedades de la infancia que mataban a millones de niños. En el siglo XXI siguen constituyendo un importante apoyo para la salud de la población, como han demostrado en la pandemia del SARS-Cov2.

Diversas normativas y Guías de práctica clínica avalan el empleo de la vacunación frente a la tosferina en pacientes con enfermedades crónicas, así como la protección de los mayores de 65 años. Esta enfermedad viene presentando un resurgimiento con múltiples causas, desde la no revacunación a los cambios en la *Bordetella pertussis*. La vacunación frente al herpes zóster con la vacuna recombinante adyuvada ha sido recomendada en varios países, entre los que se incluye España, y también se incluye en las recomendaciones de vacunación de las guías GOLD. Tampoco podemos olvidarnos de viejos conocidos como la gripe o las neumonías para las que las estrategias vacunales han demostrado eficacia y efectividad a la hora de reducir mortalidad e ingresos hospitalarios.

Las vacunas no son cosa de niños. Desde el Grupo de Trabajo de Respiratorio os ofrecemos una revisión de las patologías subsidiaria de vacunación en adultos y pacientes respiratorios crónicos, con especial interés en aquellas menos conocidas por el médico de familia como la tosferina o el herpes zóster, recordando también los conceptos de inmunosenescencia.



Inmunosenescencia y vacunas

Raquel Alfaro Greciano

Médica de familia. Centro de salud La Milagrosa, Jerez de la Frontera (Cádiz).
Grupo de Trabajo IMVAP de SEMERGEN
<https://orcid.org/0000-0001-9198-1921>

Los adultos mayores son más susceptibles a infecciones víricas y bacterianas y experimentan enfermedades infecciosas con más incidencia y mayor severidad. La vacunación es la solución más importante para prevenir enfermedades infecciosas; la respuesta primaria a la vacuna en individuos mayores de 65 años falla en generar protección completa. Esto es atribuido a la inmunosenescencia.

El sistema inmune sufre una gran transformación con la edad y la respuesta a los retos inmunológicos dependen en gran medida de la edad del individuo. Los cambios que acontecen en el sistema inmune a partir de los 50 años reciben especial atención dado su impacto clínico, como la respuesta limitada a la vacunación y la susceptibilidad a ciertas enfermedades.

Estos cambios se han denominado de forma global “inmunosenescencia”. La consecuencia más evidente de la senescencia es una menor efectividad del sistema inmunitario, que conlleva un aumento en la gravedad de ciertas infecciones virales y bacterianas (gripe, VRS, herpes zoster, neumococo) y el desarrollo de secuelas a más largo plazo que en el individuo adulto.

El sistema inmunitario sufre de igual modo que otros sistemas los efectos del envejecimiento biológico, mostrando un progresivo descenso en su función que colectivamente resulta en una respuesta inmune humoral y celular disminuida. En el envejecimiento los títulos de anticuerpos disminuyen y la calidad de la respuesta inmune es inferior comparadas con los adultos jóvenes. Las células T también se ven afectadas con la edad, disminuyendo los linfocitos T naive y la acumulación de subpoblaciones celulares terminalmente diferenciadas que muestran sus funciones efectoras alteradas. Además, se aprecia una reestructuración de la arquitectura normal del ganglio linfático con la edad, que determina la alteración de procesos críticos de la inmunidad adaptativa.

● Alteraciones en la inmunidad celular

La inmunosenescencia implica cambios tanto en la inmunidad innata como la adaptativa. Los cambios en el sistema inmune adaptativo se centran fundamentalmente en las células T y B, como los principales determinantes del descenso de la función inmunitaria con la edad. Mientras que la cifra global de células T en circulación permanece relativamente constante a lo largo de la vida del individuo, se producen una serie de cambios en esta población durante la vejez que han sido relacionadas con la menor efectividad de la respuesta adaptativa. El cambio más significativo es la disminución con la edad del número de células T vírgenes (naive), debido a la involución del timo.

El gradual descenso en la producción de nuevas células T junto con la acumulación de células memoria terminalmente diferenciadas en la periferia, contribuyen a una contracción global del repertorio de células T vírgenes (naive) y limita la capacidad del sistema inmune a responder de forma efectiva al encuentro con nuevos antígenos.

La infección por citomegalovirus (CMV) en la edad adulta es una infección común; así, entre el 60-90% presentan anticuerpos IgG frente a CMV en la senescencia. La infección persistente de CMV se asocia a un déficit en la respuesta celular y al aumento de problemas de salud con la edad. Se produce un aumento de células de memoria específicas frente al CMV que desplazan el repertorio de células frente a otros antígenos, reduciendo los recursos necesarios para mantener la inmunidad frente a otros antígenos. Se ha observado una asociación negativa entre la seropositividad al CMV y la respuesta vacunal en los adultos de edad avanzada.



Las alteraciones en la inmunidad celular asociadas a la senescencia condicionan un incremento en la reactivación del virus del Herpes Zóster junto con un aumento en la aparición de complicaciones.

● Alteraciones en la inmunidad humoral

El compartimento de células B también se ve afectado con la edad, en un modo muy similar a las células T. La producción de células B vírgenes (naive) también desciende con la edad, y se genera un ambiente inflamatorio que produce una pobre respuesta de las células B. Asimismo se producen un descenso en los factores activadores de las células B en suero denominados BAFF y APRIL, que se han demostrado críticos como factores de supervivencia de las células B. El recambio de células B con nuevos clones se ve significativamente disminuido en el repertorio de células B circulantes con la edad lo que produce una capacidad limitada de responder a nuevos antígenos.

Las células B muestran una menor capacidad de diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos y, por tanto, la producción de anticuerpos específicos frente al antígeno desciende paulatinamente con el paso de los años. Además, se ha observado un incremento de células B memoria secretoras de TNF- α , que contribuye al estado de inflamación crónica y la desregulación de la homeostasis y función de las células B. Los mecanismos de generación de cambio de isotipo mediante el cual se generan anticuerpos de alta afinidad en los ganglios linfáticos, junto con los mecanismos de hipermutación somática también se ven afectados con la edad, lo que impacta en la generación de una respuesta humoral protectora.

● Alteraciones en la estructura del ganglio linfático

Además de los cambios celulares, con la edad también se producen cambios en la arquitectura del ganglio linfático, que descienden de tamaño lo que indica un menor flujo de células inmunes hacia el mismo. Se observa además un colapso estructural y menor definición de las zonas T y B típicas del ganglio, con acúmulo de fibrosis y desorganización estructural.

● Concepto de “Inflamaging”

La inflamación es un componente clave de la respuesta inmune innata, acelerando el tránsito y la actividad de las células inmunes. Sin embargo, la inflamación no controlada, y particularmente crónica, es perjudicial para la salud. El Inflamaging es un fenómeno bien establecido en el que existe un estado crónico y persistente de inflamación de bajo grado. La inflamación se caracteriza por un aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias tales como TNF α , IL-6 e IL-1, pero también importantes mediadores antiinflamatorios, incluyendo el antagonista del receptor de IL-1 y la necrosis tumoral soluble receptores de factor (TNF) 1 y 2, lo que implica un estado continuo de activación inmune, en lugar de un proceso de inflamación estricto.

Si bien la inflamación es el resultado de una amplia gama de cambios fisiológicos a lo largo de la vida, la inmunosenescencia probablemente juega un papel importante, tanto directa como indirectamente. Si bien es probable que todas las células inmunes senescentes impulsen un estado proinflamatorio.

No está claro cómo los macrófagos se vuelven senescentes, dado que están diferenciados terminalmente y no proliferan; sin embargo, se ha demostrado que el llamado efecto de “espectador senescente” desempeña un papel en esto.

Clínicamente, este “Inflamaging” se ha asociado con casi todas las enfermedades relacionadas con la edad, desde osteoporosis y sarcopenia, neoplasias malignas hasta enfermedades neurodegenerativas y síndrome metabólico.

● Patologías asociadas a la senescencia

Los cambios en el sistema inmunitario con la edad tienen un claro impacto sobre la función inmunitaria, algo que está bien documentado y es que los adultos de edad avanzada son más susceptibles a las infecciones en general y sufren complicaciones a más largo plazo.



Las respuestas frente a las vacunas se encuentran disminuidas en estas edades, lo que resulta en un menor título de anticuerpos y una menor eficacia. A pesar de este hecho, se desconoce el mecanismo mediante el cual estos cambios en la función adaptativa del sistema inmunitario afectan a las respuestas a la infección o a la vacunación. Es por ello que para determinadas enfermedades infecciosas, sobre todo en edades avanzadas, la menor respuesta inmunitaria condiciona una mayor gravedad y frecuencia de dichas patologías.

● Virus de la gripe

El virus de la gripe es una de las principales causas de infecciones respiratorias entre adultos mayores. Se estima que entre el 50 y el 70% de las hospitalizaciones relacionadas con la gripe afectan a los adultos de 65 años cada año, con un 70-90% de las muertes relacionadas con la misma ocurren en este mismo grupo de edad.

Numerosos estudios reflejan que la eficacia de la vacuna frente a la gripe en adultos mayores es significativamente menor que en sujetos jóvenes.

Se sabe que la inmunidad humoral juega un papel importante en la prevención de la transmisión y la infección por el virus de la gripe; sin embargo, se ha demostrado que las respuestas de anticuerpos disminuyen con la edad. La tasa de seroconversión en este grupo de edad se estima entre el 10-30% de los individuos comparado con el 50-75% en los individuos más jóvenes. Múltiples estudios han demostrado que los adultos de edad avanzada fallan en la capacidad para generar títulos protectores de anticuerpos frente a la hemaglutinina viral. Además, estos individuos tras la vacunación muestran una menor diversidad en el repertorio de anticuerpos generados tras la misma, aunque en algunos casos se generan anticuerpos que muestran una gran reactividad cruzada frente a múltiples cepas de la gripe.

Además de un descenso en la inmunidad humoral, también se ha observado una menor actividad de las respuestas T específicas post- vacunación, con una reducción en la generación del fenotipo Th1 y alteraciones en la funcionalidad de las células T-CD8+.

● Virus Sincitial respiratorio (VRS)

De forma parecida a la gripe, el VRS es otra enfermedad respiratoria vírica que tiene un gran impacto en adultos mayores. La infección por VRS en adultos jóvenes y sanos es normalmente leve, mientras que en adultos mayores pueden surgir complicaciones serias, sobre todo en los que coexisten comorbilidades, como Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades cardiovasculares. La infección por VRS suele conllevar hospitalizaciones prolongadas con tasas de mortalidad elevadas en el anciano.

A pesar del impacto en esta población, los correlatos de protección inmunológica no son del todo entendidos, aunque los estudios apuntan a la inmunosenescencia adaptativa como la explicación al alto riesgo de enfermedad grave en la población de edad avanzada. Una inmunidad celular disminuida y una respuesta hiperactiva inflamatoria se han visto como clave en el aumento de gravedad de la patología en esta población, lo que hace primordial la búsqueda de una vacuna, que en el momento actual no está disponible, especialmente para este grupo.

● Enfermedad neumocócica

La inmunosenescencia compromete las respuestas inmunes innatas y adaptativas y contribuye al aumento de la susceptibilidad a las infecciones neumocócicas entre los adultos mayores.

Las recomendaciones de vacunas antineumocócicas basadas en el riesgo generalmente se dirigen a individuos con condiciones comórbidas e inmunocomprometidas asociado con un mayor riesgo de enfermedad neumocócica.

Sin embargo, la edad avanzada (y el proceso de inmunosenescencia) no es específicamente nombrado como una condición inmunocomprometedora a pesar de ser una condición que confiere un riesgo



similar de neumonía y enfermedad neumocócica invasiva como algunas otras afecciones (por ejemplo, asplenia, neoplasia maligna e infección por el virus de inmunodeficiencia humana) en esta categoría.

Las tasas de mortalidad de enfermedad neumocócica entre la población de edad avanzada oscilan entre el 15-30% y el número de hospitalizaciones relacionadas con neumonía neumocócica en adultos de >65 años se ha incrementado un 87% en los últimos años. Debido a esto se han realizado multitud de esfuerzos en el desarrollo de vacunas específicas para este grupo de edad. La inmunidad humoral ha demostrado ser clave en limitar la gravedad de la infección por *S pneumoniae*, tanto para los IgG séricos como IgA en mucosa respiratoria. Estudios realizados en senescencia muestran un título menor de anticuerpos IgG protectores frente a muchos de los serotipos más comunes del neumococo, comparado con los individuos jóvenes, sugiriendo una pérdida de la inmunidad humoral con la edad. Además, estos anticuerpos muestran una menor capacidad de opsonización frente al neumococo, indicando deficiencias funcionales en la respuesta de anticuerpos.

Existen dos vacunas disponibles: una vacuna de carbohidratos 23-valente (Pneumovax®) y una vacuna glico-conjugada 13-valente (Prevenar®). Las vacunas de carbohidratos han mostrado ser poco inmunogénicas al no estimular la inmunidad dependiente de las células T. Las vacunas glico-conjugadas superan esta limitación gracias a su conjugación con la proteína CRM197. En febrero de 2022 la Comisión Europea (CE) ha aprobado una nueva vacuna antineumocócica conjugada 20-valente (PCV20) que se comercializará bajo el nombre de Apexnar® para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva y la neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae* en individuos de 18 años y mayores.

● Herpes zóster

El herpes zóster es otra enfermedad viral que se manifiesta especialmente en la senescencia, fundamentalmente por estar relacionada con un descenso en la inmunidad celular. Prácticamente el 100% de la población adulta ha estado expuesta al virus de la varicela zoster durante su vida, y se establecen infecciones latentes en la cadena ganglionar dorsal. La reactivación de la infección por virus de la varicela zoster está controlada por la inmunidad celular, pero la pérdida de actividad celular conlleva una pérdida de control de la infección que aumenta con la edad.

Se han diseñado dos formulaciones de vacuna especialmente dirigidas a este grupo de edad, la vacuna viva atenuada Zostavax® y la vacuna recombinante Shingrix®. Zostavax® ha demostrado mejorar la respuesta inmune celular frente al virus en adultos de >60 años a pesar de mostrar una efectividad en torno al 51%. Sin embargo, esta efectividad disminuye a medida que aumenta la edad de vacunación, reduciéndose al 41% en adultos >70 años y al 18% en adultos >80 años. La inmunidad protectora generada por la vacuna también se ha visto descendida tras los 6-8 años de administración de la vacuna. La vacuna recombinante adyuvada Shingrix® ha demostrado un marcado aumento de la efectividad (97%) en adultos independientemente de su edad, así como no muestra signos de pérdida de inmunidad protectora en los 10 primeros años tras la vacunación. El incremento en la efectividad de la vacuna recombinante se ha asociado a la generación de una respuesta robusta Th1 con respecto a la vacuna viva atenuada, muy probablemente debido al uso del adyuvante vacunal empleado.

● Tosferina

La tosferina es una infección aguda altamente contagiosa causada por la bacteria *Bordetella pertussis*. En los últimos años, ha habido un mayor reconocimiento de la enfermedad de la tosferina entre los adultos, especialmente en los mayores de 50 años. Si bien la mayoría de las infecciones por tosferina entre los adultos mayores es subclínica, la enfermedad sintomática también se manifiesta con frecuencia y puede resultar en una carga económica sustancial.

A pesar del descenso en la incidencia de las infecciones por difteria, tétanos y tosferina en todo el mundo, estas enfermedades están lejos de considerarse erradicadas, mostrando una mayor incidencia en la población de edad avanzada.



Las respuestas de los anticuerpos a las vacunas contra el tétanos y la difteria también son subóptimas en la vejez. Además de la reducción de las concentraciones de anticuerpos en los ancianos, la protección es de corta duración y un segundo refuerzo después de 5 años no dio lugar a una inmunidad duradera adicional en las personas mayores.

La vacuna Tdap se recomienda para todos los adultos >65 años, debido al riesgo incrementado que muestran y a los estudios que indican la pérdida de inmunidad con el tiempo (se estima que el 68% de individuos de edad avanzada han perdido los niveles protectores).

● Vacunas y senescencia

En general, las respuestas inmunitarias a las vacunas recomendadas actualmente son subóptimas en las personas mayores. A pesar de los importantes éxitos logrados con las estrategias actualmente en vigor para mejorar las respuestas a las vacunas en los ancianos, la mayoría de las vacunas disponibles aún no logran obtener respuestas inmunitarias duraderas y no desencadenan suficientemente la inmunidad mediada por células y de las mucosas. Por lo tanto, deben explorarse enfoques novedosos para mejorar la inmunogenicidad y la eficacia de las vacunas en esta población.

Debido a la senescencia son necesarias vacunas que estén dirigidas especialmente a la población de edad avanzada.

● Vacunas de alta dosificación

Es la forma más simple de aumentar la efectividad de una vacuna. Sin embargo, la modificación de la dosis antigénica no puede ser generalizada a todos los grupos de edad, dado que se ha demostrado que en los niños, las vacunas de baja dosis son más efectivas en la generación de respuestas T-CD8+. En el grupo de edad avanzada, el incremento de dosis de antígeno en la vacuna se ha relacionado con el incremento del número de células inmunitarias activadas y se traducen en un aumento en el título de anticuerpos protectores, en los estudios realizados con la vacuna trivalente inactivada frente a influenza. Este efecto se ha demostrado efectivo incluso en individuos >75 años. Este aumento de efectividad vacunal se ha trasladado asimismo a un impacto clínico positivo en reducción del número de hospitalizaciones, aunque se necesitan más estudios en este sentido.

● Adyuvantes

Los adyuvantes actúan como potenciadores de la inmunogenicidad inducida por la vacuna en múltiples dimensiones: inducen la producción de citocinas proinflamatorias locales, reclutan y activan células inmunes innatas, estimulan la presentación de antígenos y, en última instancia, aumentan las respuestas inmunitarias humorales y celulares. Durante muchos años, las sales de aluminio han sido el único adyuvante utilizado en las vacunas humanas. Hasta el año 2000 los únicos adyuvantes disponibles eran las sales de aluminio, los virosomas y MF59, incluido este último en una vacuna frente a la gripe y en vacunas actualmente en desarrollo frente a la infección por el VIH y el citomegalovirus.

La incorporación de nuevos adyuvantes a la composición de las vacunas han demostrado también mejores resultados en la efectividad vacunal en los adultos mayores. Estos adyuvantes se basan en una mayor capacidad para estimular la inmunidad innata, especialmente la activación de células dendríticas en el lugar de la vacunación lo que conlleva una respuesta adaptativa más robusta y la generación de una mayor memoria inmunológica. Las reacciones tras la vacunación son más frecuentes, aunque tolerables. Otro modo de potenciar el sistema inmune innato y aumentar la efectividad de las vacunas en la senescencia es a través de agonistas de los receptores *toll-like receptors* (TLR). Los títulos de anticuerpos y los niveles de seroconversión en los grupos de edad avanzada son comparables a los de los grupos control más jóvenes.

● Vacunas basadas en vectores

Son vacunas que emplean un vector viral para evitar los efectos de la inmunosenescencia.

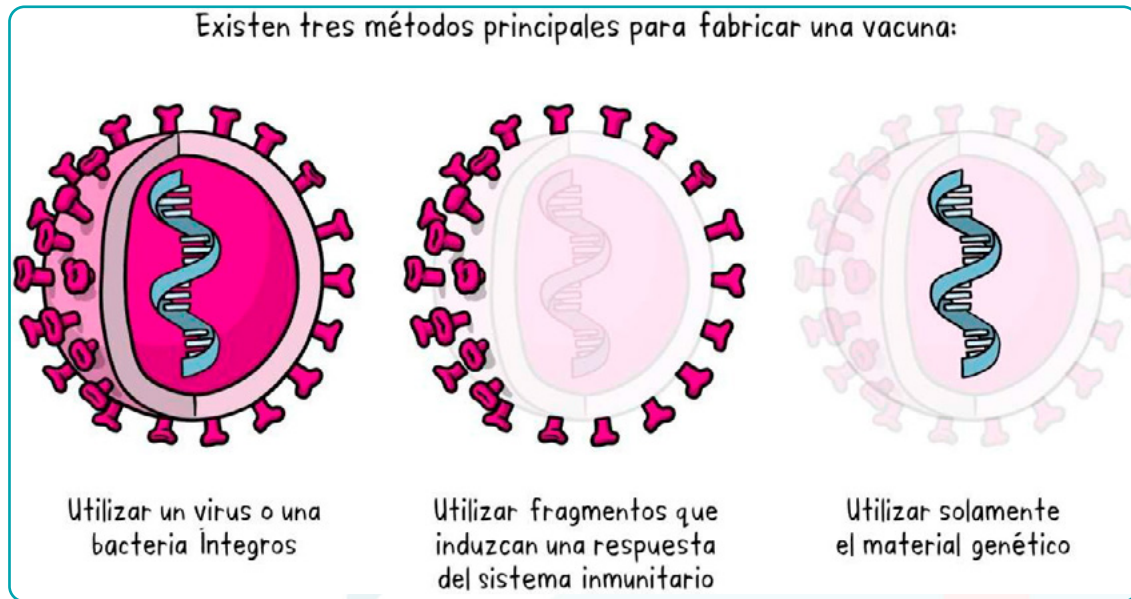


Figura 1.-Tipos de vacunas. Tomada de <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>

● Bibliografía

1. Crooke SN, et al. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immunity & Ageing*. 2019; 16:25
2. Lindsay R. Grant, et. Al. The epidemiologic and biologic basis for classifying older age as a high- risk, immunocompromising condition for pneumococcal vaccine policy. *Expert Review of Vaccines*
3. Fulop T, et.al. Immunology of aging: the birth of inflamaging. *Clinical Reviews in Alergy and Immunology*
4. Rodrigues LP, et.al. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. *Cytokine and grow factors reviews*, 59;9-21
5. Pereira B, et.al. Targeting Inflammation and Immunosenescence to Improve Vaccine Responses in the Elderly. *Front. Immunol*. 2020; 11: 583019





Tosferina

José-Tomás Gómez Sáenz

Médico de familia. Centro de salud de Nájera (La Rioja).
Responsable del Grupo de Trabajo de Respiratorio de SEMERGEN
jtgomez@riojasalud.es
<https://orcid.org/0000-0002-5379-2473>

Leovigildo Ginel Mendoza

Médico de familia. Centro de salud Ciudad Jardín (Málaga)
lginel@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8350-3524>

● Introducción.

La tosferina es una enfermedad altamente contagiosa, con un número básico de reproducción estimado entre 12-17(1), originada por la bacteria *Bordetella Pertussis* (BP) cuya infección se expresa clínicamente con un amplio espectro de síntomas, lo que hace que tan solo un 1% de los casos sean diagnosticados(2,3). Otras bacterias y virus pueden producir un cuadro similar al de la tosferina, más limitado en el tiempo y en general más leve denominado síndrome pertusoide (*Pertussis-like*)(4). En 2019 fueron diagnosticados y registrados en el mundo 145.486 casos, de los que 3.075 lo fueron en España(5).

● Historia de la tosferina y BP.

Aunque en el siglo VII Yuanfang Chao describió “la tos de los 100 días” y que ésta se referencia como la primera observación de la tosferina, su elevada mortalidad (80-90%) y que esta aconteciera al mes del inicio de los síntomas parecen indicar que estaríamos ante otra entidad, más probablemente neumonías o abscesos pulmonares(6,7). En 1.578 De Baillou describió la enfermedad como “quintas” por la presencia de paroxismos de tos cada 5 horas(8). Recientes revisiones sitúan un siglo antes, en el actual Irán, los primeros brotes epidémicos descritos de la enfermedad(9). No fue hasta finales del XIX cuando Burger primero y posteriormente Bordet identifican bacterias filamentosas en el esputo de pacientes con tosferina. Anteriormente se pensaba que la enfermedad era causada por un hongo(10). En 1.906 Bordet y Gengou consiguen aislar la BP del esputo del hijo del primero. En 1912 estos investigadores desarrollaron, a partir de células de BP muertas por calor, la primera vacuna contra la tosferina, enfermedad que en aquellos tiempos era la principal causa de muerte infantil(11). En 1.919 Bordet fue galardonado con el premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus logros en el campo de la Inmunología(12). En la década de 1920 el pediatra estadounidense Louis W. Sauer desarrolló una vacuna frente a la tosferina en el hospital Evanston de Illinois. En 1925 el danés Thorvald Madsen, probó por primera vez en gran escala una vacuna de células enteras contra la tosferina(11). En 1942 la científica estadounidense Pearl Kendrick combinó la vacuna de células enteras contra la tosferina con toxoides antidiftérico y antitetánico para generar la primera vacuna combinada: DTP(13). El componente pertussis producía diversos efectos colaterales en la vacuna DTP. La generalización del uso de las vacunas, inicialmente frente a la célula completa (wP), que incluían también toxoides frente a difteria (D) y tétanos (T), no llega hasta 1944 siguiendo las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría(14). En España la vacuna wP se comercializó en los años 60 del siglo pasado(15). El científico japonés Yuji Sato desarrolló una vacuna acelular contra la tos ferina consistente en hemaglutininas (HA) purificadas a partir de la HA filamentosa promotora de faringitis estreptocócica y la HA del factor promotor de leucocitosis (LPF) que secreta BP en el medio de cultivo(16). Esta vacuna es utilizada en Japón desde 1981. Otros países utilizan versiones posteriores de esta vacuna en la que se añaden componentes adicionales.

● Microbiología de *Bordetella Pertussis*.

Las 10 especies de *Bordetella* (12,17) (tabla 1) se clasifican dentro de la familia de las *Alcalinegenaceae* de las que 5 pueden causar infecciones respiratorias en humanos: *Bordetella Pertussis*, *parapertussis*, *bronchiseptica*, *homesi* y *petrii*. Se las considera parasitarias ya que sobreviven muy poco tiempo en un medio externo(18,19).



B. pertussis es un cocobacilo gramnegativo pequeño y pleomórfico, de 0.2 a 0,5 μm de diámetro y 0,2 a 2 μm de largo. Aerobio estricto, inmóvil, encapsulado, no formador de esporas y de crecimiento lento. Aunque siempre se ha dicho que son bacilos sin flagelos, alguna publicación reciente indica que puede expresarlos, además de poseer del material genético implicado en su síntesis(20). Se dispone en células aisladas o en parejas con colonias que aparecen a las 72 horas, lisas, de color perlado y bordes regulares(21,22) (figura 1).

La tosferina puede aparecer como enfermedad epidémica o esporádica(22). BP es la única causante de enfermedad epidémica y es responsable de entre 86-95% de los casos de tosferina(23) y, a diferencia de otras especies de *Bordetella*, no se le conoce reservorio animal diferente a los humanos(19). *B. parapertussis* causa tosferina esporádica, suponiendo hasta un 14% de los cultivos positivos de *Bordetella*(24). *B. parapertussis* y *B. Holmessi* ocasionan un cuadro de menor intensidad que BP. *B. Holmessi* además de síndrome coqueluchoide puede ser responsable en infecciones invasivas (septicemia, meningitis, artritis séptica, neumonía)(12).

B. bronchiseptica, muy habitual en animales como roedores, perros, o cerdos origina también enfermedad esporádica en humanos, sobre todo inmunocomprometidos o en niños con exposición constante a animales. Los animales suelen estar infectados crónicamente de modo asintomático aunque puede manifestarse con rinitis atrófica en cerdos y con tos en perros(25). En caso de afectar a pacientes con SIDA se pueden encontrar neumonías cavitadas(23). También se ha aislado en pacientes con peritonitis y politraumatismos(12). Por su parte *B. Petrii* se ha aislado en pacientes con fibrosis quística y en alguna infección crónica del tracto respiratorio(17).

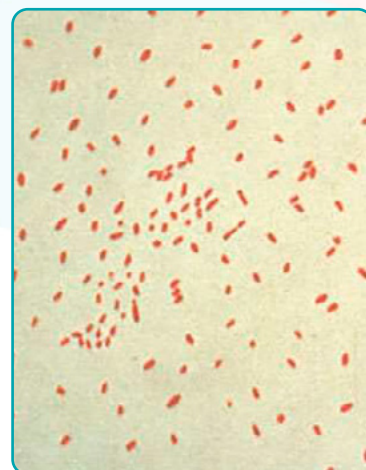
Especies de Bordetella	Huéspedes	Síntomas
<i>B. pertussis</i>	Sólo humanos	Tosferina
<i>B. parapertussis</i> Hu	Humanos, ovejas, cabras y cerdos	Síndrome pertusoide
<i>B. parapertussis</i> asociada a bovinos	Ganado	
<i>B. bronchiseptica</i>	Humanos, cerdos, gatos, perros y conejos	Infección respiratoria
<i>B. avium</i>	Humanos y pájaros	Síndrome pertusoide o infecciones invasivas (septicemia, neumonía, artritis, meningitis)
<i>B. hinzii</i>	Humanos y pájaros	
<i>B. holmesii</i>	Humanos	Síndrome pertusoide Bacteriemia(26,27)
<i>B. trematum</i>	Humanos	
<i>B. petrii</i>		
<i>B. ansorpii</i>		

Tabla 1.- Especies de Bordetella. Modificado de(12,17)

Figura 1.- *B. Pertussis*, tinción de Gram. Tomada de <https://www.cdc.gov/pertussis/about/photos-sp.html>

BP alberga unas 3.121 proteínas, muchas de las cuales son activas, biológica o antigénicamente (figura 2)(23,28). Los antígenos patológicamente más relevantes de BP se pueden dividir en dos grupos(19):

- Relacionados con la adhesión y colonización: pertactina, hemaglutinina filamentosa, fimbrias, factor de colonización traqueal (Tcfa) y cápsula polisacárida.
- Toxinas: toxina pertussis, toxina adenilatoclasa, toxina dermatonecrótica y citotoxina traqueal.



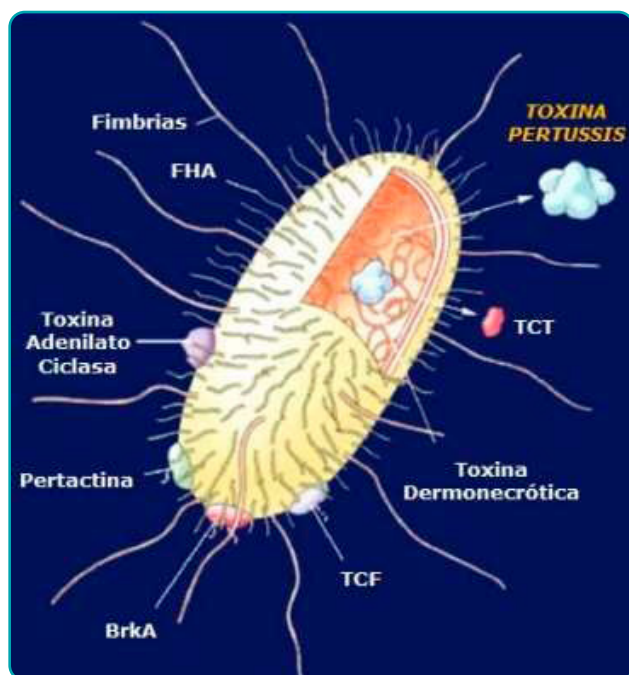


Figura 2.- *Bordetella Pertussis*. Tomada de Ravassi(29).

La **toxina Pertussis** (TP) es sintetizada y excretada únicamente por *B. Pertussis* y posee la estructura clásica tipo A-B de las exotoxinas bacterianas. En la infección se expresa tardíamente, en la fase virulenta (Bvg^+)(21). Antes de su identificación como una única molécula(30), en la literatura se hacen referencias a diversas denominaciones de la TP, en relación a sus efectos tales como Factor Promotor de Linfocitosis (LPF) por la elevada linfocitosis que se relaciona con un cuadro más grave, Proteína Activadora de los Islotes pancreáticos (IAP) por las hipoglucemias secundarias a hiperinsulinemias descritas en niños pequeños o como Factor Sensibilizador a la Histamina (HSF) (31). Algunos investigadores consideran que la TP es esencial y suficiente para la efectividad de la

vacuna frente a la tosferina ya que previene las manifestaciones clínicas, aunque no la colonización de la mucosa(31). Su estructura y mecanismo de acción se resumen en la Figura 3(25).

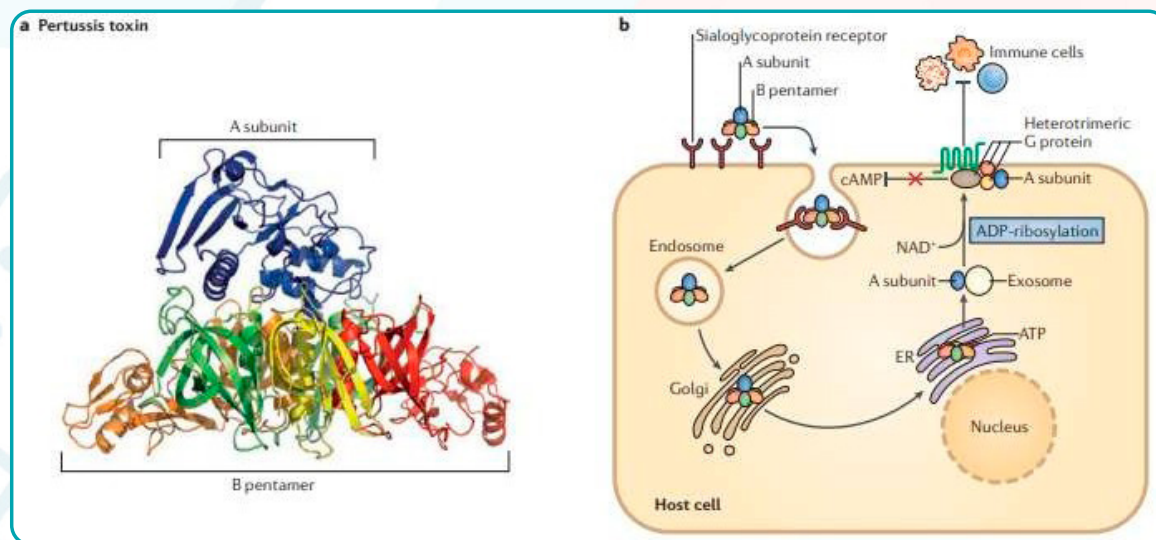


Figura 3.- *Toxina Pertussis* (TP). Está compuesta por una subunidad A y un pentámero de unión a la membrana. TP es endocitada. En el retículo endoplásmico se disocian, siendo transportada la subunidad A hasta la membrana plasmática donde interfiere con la proteína G suprimiendo la producción de citocinas proinflamatorias e inhibiendo el reclutamiento de células de respuesta inmune. Tomado de Melvin et al.(25)

Las **fimbrias** (FIM) son proyecciones sobre la superficie, altamente inmunógenas y actúan como adhesinas. Los anticuerpos frente a ellas parecen conferir protección por lo que son importantes en la confección de las vacunas. La **hemaglutinina filamentosa** (FHA) es otro componente de la pared de las *Bordetella*. FHA es altamente inmunógena y, en modelos animales, el mayor factor de adhesión celular(22,23). Es otro de los componentes habituales de las vacunas combinadas acelulares frente a difteria, tétanos y tosferina (DTPaP y Tdap), aunque no se ha establecido claramente si los anticuerpos frente a FHA ofrecen protección frente a la enfermedad. La **pertactina** (PRN) es una proteína de superficie relacionada con la resistencia al aclaramiento mediado por los neutrófilos y su presencia en las vacunas se asocia con mayor respuesta(23). La **adenilatociclasa** (ACT) es una toxina extracitoplásmica de expresión tardía(Bvg^+)(22,23) aunque involucrada en la colonización temprana del tracto respiratorio. que altera la respuesta inmune mediante la formación de poros en las células eucariotas. Inhibe la respuesta antibacteriana de los macrófagos, suprimiendo la secreción de citocinas inflamatorias y



retrasando la eliminación bacteriana(17,32). Está presente en todas las especies de *Bordetella*, habiéndose demostrado inmunidad protectora en modelos animales con las vacunas acelulares (Pa) que la contienen(33). La **toxina dermonecrótica** (DNT) es una proteína citoplásmica que ocasiona necrosis de la piel en modelos animales(23). Por su parte la **citotoxina traqueal** (TCT) causa daño en el epitelio traqueal(34). Aunque se ha relacionado con la aparición de las quintasde tos en los pacientes no está claramente confirmado y parece no ser muy relevante en la enfermedad humana(22). Cuando se encuentra en niveles bajos produce parálisis ciliar, mientras que a mayores concentraciones ocasiona destrucción de las células ciliares(22). Por su parte los **lipopolisacáridos** de la BP, similares a los de otras bacterias Gram negativas, actúan principalmente como adhesinas(17) y su presencia se ha relacionado como una de las causas de las reacciones a las vacunas de células enteras(33), en las que parece conferir una menor colonización (23,35). No está presente en las vacunas acelulares.

La tabla 2 (modificada de Kilgore(12)) y la figura 4 (tomada de Higgs y Pescador(32,33)) resumen las características de los principales factores de virulencia de BP.

Factor de virulencia	Ubicación	Acción, función y papel en la inmunidad
TP	Periplasma	Solo presente en B. Pertussis. La subunidad A se une a la proteína G y altera la respuesta inmunitaria. La subunidad B (pentámero S2-5) se une a los receptores celulares. Sensibiliza frente a histamina, induce linfocitosis y secreción de insulina. Modifica la respuesta inmunitaria mediada por las células T. Componente de las vacunas acelulares
ACT	Extracitoplásmica	Inhibe la migración y activación de los fagocitos, bloquea la producción de óxido nítrico de los macrófagos, limita la citotoxicidad de neutrófilos, monocitos y natural killer. La infección y la vacunación inducen anticuerpos.
DNT	Citoplasma	Regulado positivamente por el sistema BvgAS. No se ha determinado su función en patogénesis.
TCT	Espacio extracelular	Actúa sinérgicamente con los LPS estimulando la producción de citocinas inflamatorias. Lesiona las células ciliadas y se ha sugerido como responsable de las quintas.
FIM	Superficie	FIM 2 y 3 facilitan la colonización de la mucosa de las células respiratorias del tracto inferior, suprimiendo la respuesta inflamatoria, Presente en todas las vacunas celulares y en alguna acelular.
PRN	Superficie	Resiste el aclaramiento celular mediado por los neutrófilos, facilita la adherencia a las células ciliadas. Presente en muchas vacunas acelulares. La variación antigénica de BP en cuanto a la ausencia de PRN parece estar implicado en la disminución de la respuesta a la vacunación.
TcfA	Superficie	Colonización traqueal
LPS	Superficie	Es el mayor responsable de las reacciones, como fiebre, a las vacunas celulares. No genera anticuerpos protectores ni está presente en las vacunas celulares.

Tabla 2.- Factores de virulencia de BP. Modificada de Kilgore(12). TP: toxina Pertussis; ACT: adenilatociclasa; DNT: toxina dermonecrótica; TCT: citotoxina traqueal; FIM: fimbrias; PRN: pertactina; factor de colonización traqueal y LPS: lipopolisacáridos

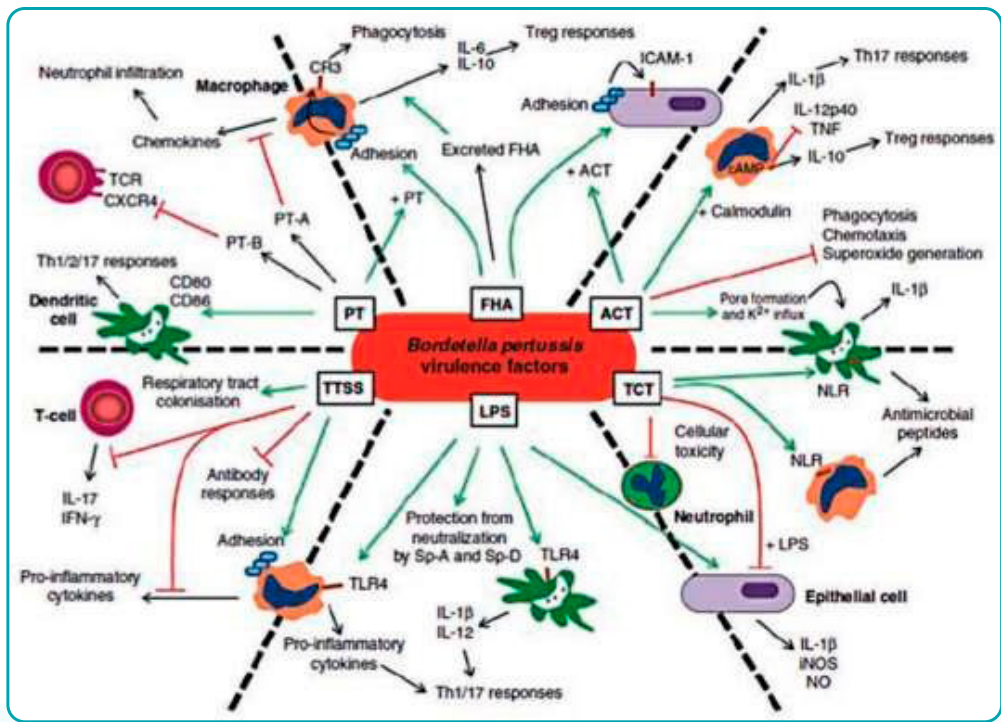


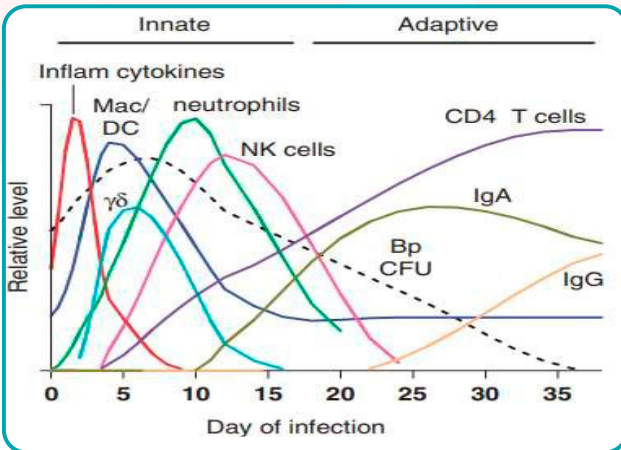
Figura 4.- Efectos inmunomoduladores de los factores de virulencia de BP. Tomada de Hlggsy Pescador et al.(32,33)

● Etiopatogenia.

La infección por *Bordetella* comienza con su adhesión a las células epiteliales ciliadas del aparato respiratorio superior, tras ingresar en él a través de las microgotitas que contienen las bacterias y que provienen, generalmente, de adultos infectados que las transmiten a niños pequeños y lactantes(36). *BP* no se disemina fuera del tracto respiratorio, salvo en muy raras excepciones como los pacientes fuertemente inmunodeprimidos, por lo que los efectos fuera del mismo se deben a factores solubles producidos por la bacteria(31,37).

La bacteria ingresa en las células ciliadas de tráquea, bronquio, bronquiolos y en los macrófagos alveolares y las células dendríticas conforman la primera respuesta inmune innata a la que posteriormente se unen neutrófilos, natural killers y en último lugar los linfocitos T α/β. La primera respuesta humoral viene de la mano de la IgA secretora y la IgG (33,38) figura 5(32,33)). Los neutrófilos, aunque son esenciales en la fagocitosis bacteriana, no son buenos reservorios para *BP* por su corta vida media.

Figura 5.- Cinética de la respuesta celular y humoral a la infección por BP. Tomada de Higgs et al.(33)



Las células dendríticas presentan los antígenos bacterianos a las células T generando por una parte interleucina (IL) 12 (IL-12) que activa los linfocitos T helper tipo 1 (Th1) e IL-23 e IL-1β que intervienen en la diferenciación hacia Th-17. Por su parte, la respuesta a los LPS bacterianos activan IL-12 e interferon gamma (IFN-γ), induciendo mayor presencia de Th1 que favorecen el aclaramiento bacteriano. La FHA induce respuestas antiinflamatorias a través de las células T- reg protegiendo de una inflamación pulmonar excesiva (figura 6)(33).

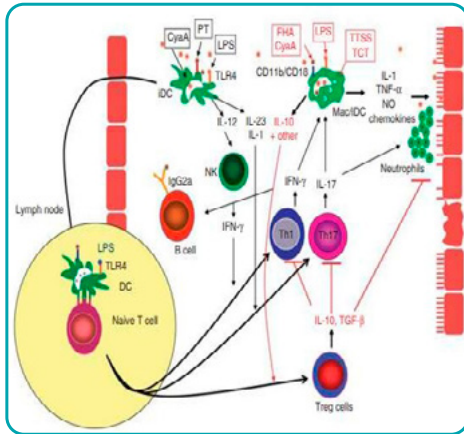


Figura 6.- Inmunidad frente a BP. Una vez que se une a las células ciliadas es reconocido por macrófagos y células dendríticas que los presentan a las células T que derivan en Th-1 y Th-17 por la acción de diversas citocinas. En las primeras fases la respuesta está disminuida por la acción de la IL-10 en respuesta a FHA y ACT. En respuesta a LPS, TCT y PT se producen, además de las manifestaciones neurológicas y sistémicas de la enfermedad IFN- γ y Th-1 que activan la producción de anticuerpos frente a BP. Tomado de Higgs et al.(33)

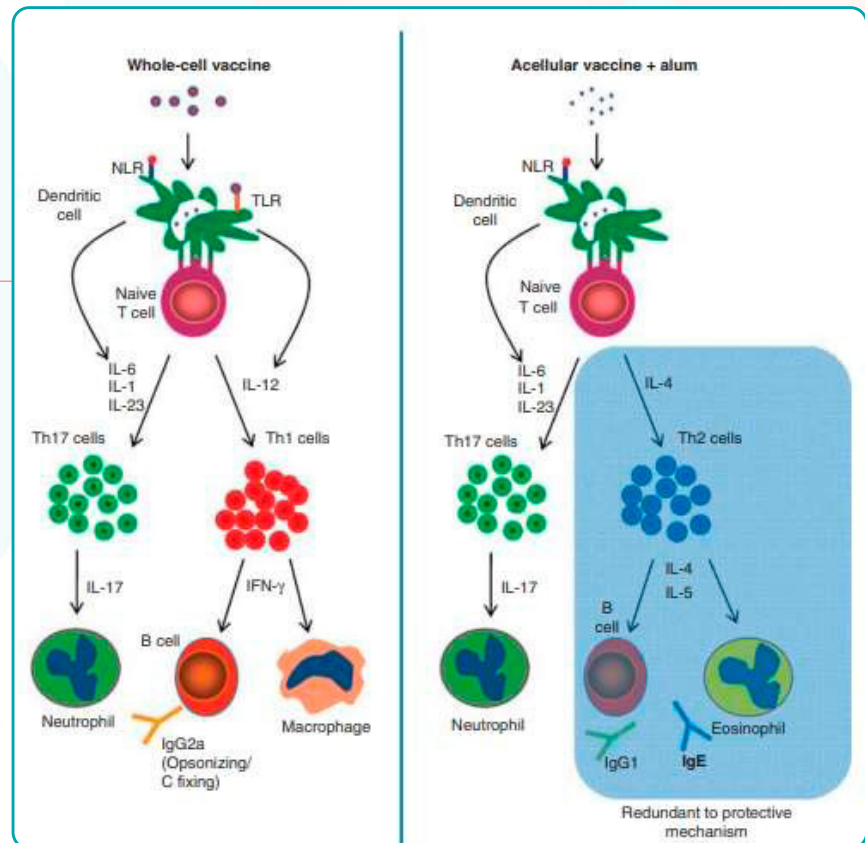
La respuesta inmune a la infección natural y a la vacunación con células completas (wP) es similar (algo menor para wP) produciendo anticuerpos de las subclases IgG1-2-3 como consecuencia de la inducción por células Th-1. Además hay una fuerte activación de los Th-17.

Sin embargo, la respuesta a las vacunas acelulares (aPs) conlleva una producción de IgG1 y, en menor medida, de IgG4 con una respuesta Th-1 y Th-17 mucho menor, en probable relación con concentraciones elevadas de IL-4 e IL-5 junto con concentraciones muy bajas de IFN- γ (39). Estos hallazgos son consistentes con una respuesta Th-2 y no Th-1 lo que, en parte, podría explicar la menor respuesta a las vacunas aPs frente a las wP (figura 7, tomada de Higgs et al.(33))

Figura 7.- Mecanismos de inmunidad inducidos por las vacunas celulares (wP) y acelulares (aP). Tomado de Higgs et al.(33)

Epidemiología.

La tosferina sigue siendo un problema importante de salud pública, a pesar de que hace más de 50 años que se dispone de vacunas eficaces; en los últimos años debido a la comercialización de las vacunas acelulares, los países que habían dejado de vacunar frente a esta enfermedad por temor a los efectos adversos asociados a las vacunas de células enteras han tenido que iniciar de nuevo la vacunación sistemática infantil.



En el 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) notificó 151,074 casos de tosferina en el mundo y estimó que se produjeron 89 000 muertes. Sin embargo, una publicación reciente, en la que se hicieron modelos de casos de tosferina y muertes, estima que en el 2014 se produjeron 24.1 millones de casos de tosferina y 160 700 muertes de niños menores de 5 años en el mundo entero(40). La misma OMS estima que tan solo se declaran el 1% de los casos reales(41).



La tosferina es una enfermedad muy contagiosa, con tasas de ataque de hasta el 80% en personas susceptibles(42). Es una enfermedad exclusiva del ser humano, muy contagiosa, ya que afecta aproximadamente a un 80% de contactos susceptibles y hasta un 20% en poblaciones con vacunación adecuada(43). Es una infección endémica, que produce brotes cíclicos cada 3-5 años.

Antes de la introducción de la vacuna en 1940, era una enfermedad grave con altas tasas de mortalidad. La vacuna redujo en más del 80% el número de casos (250.000 casos en 1934 hasta 1.010 casos en 1976)(12).

En cuanto a España, la incidencia declarada de tosferina, cobertura vacunal y hospitalización por tosferina entre 1998 y 2020 se muestra en la figura 8(44).

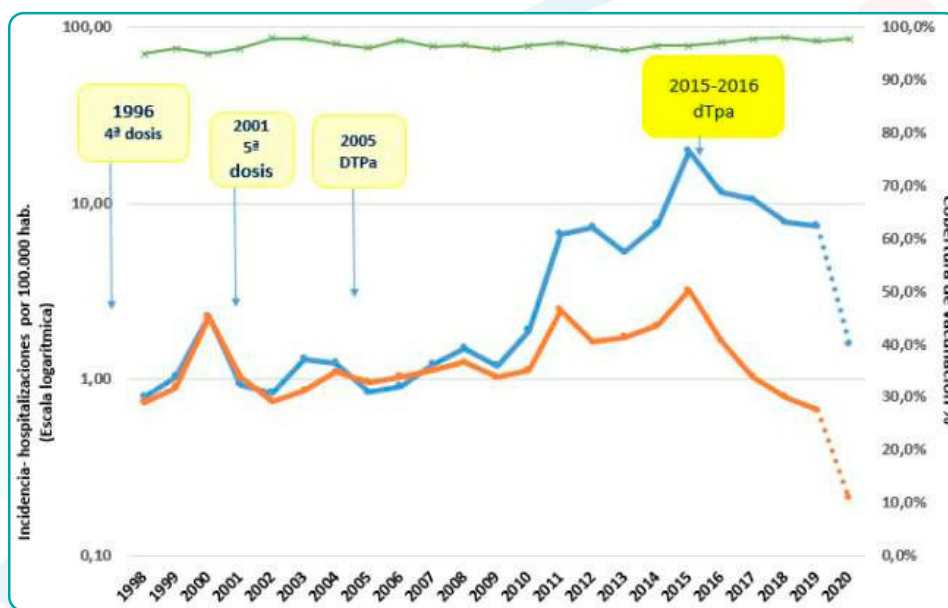


Figura 8.- Tosferina: incidencia y hospitalizaciones por 100.000 habitantes y coberturas con primovacunación, España 1998-2020(44). Azul casos, naranja hospitalizaciones

A pesar de ser considerada una enfermedad de la infancia, eventualmente puede afectar a cualquier grupo de edad como adolescentes y adultos jóvenes en los que muchas veces no se identifica la enfermedad, pero que actúan como fuente de contagio para neonatos y lactantes. Un estudio americano concluye que las madres y otros miembros de la familia constituyeron la fuente de infección del 32% y el 43% de los niños con tosferina, siendo el 56% mayor de 20 años(45). Resultados similares aparecen en un estudio realizado en Canadá, Francia, Alemania y Estados Unidos en el que los miembros de la misma casa eran responsables del 76% de casos (55%, 16%, 10%, 10%, 6% y 2% eran padres, hermanos, tías/tíos, amigos/primos, abuelos y cuidadores, respectivamente); el 61% pertenecían al grupo de edad entre 19-39 años(3).

La edad en que ocurre la mayor incidencia es en lactantes menores de 4 meses, quienes no han completado el esquema de tres dosis de vacunación; razón por la cual este grupo es más vulnerable a complicaciones como neumonía e infecciones graves, asociadas a altas tasas de mortalidad. Según datos del Centro de Control de Prevención de enfermedades (CDC), el 50% de los niños menores de 1 año infectados requerirán hospitalización, y de estos un 50% van a desarrollar neumonía, de los cuales un 1% morirá de complicaciones producidas por la infección(12).

BP se transmite por el contacto con secreciones respiratorias de pacientes infectados, y su mayor contagiosidad ocurre durante la fase catarral, y hasta 2 semanas después del inicio de la tos. La transmisión sobreviene por la exposición sostenida durante largos periodos de tiempo, como es el domicilio familiar o las guarderías.

En EE UU, después de la disminución importante de la incidencia de tosferina a partir de la década de 1950, a consecuencia de la introducción de la vacuna de células enteras a partir de 1944, alcanzando mínimos históricos en 1970, se ha observado un incremento progresivo del número de casos desde



1980. La circulación de la bacteria se produce casi siempre a través de los adolescentes y adultos susceptibles debido a que con el paso de los años se va perdiendo la inmunidad adquirida con la vacuna, especialmente por el uso en los últimos años de las vacunas acelulares.

El aumento de la incidencia de esta infección se ha asociado a cambios importantes en su patrón epidemiológico: por una parte, el resurgimiento de la enfermedad en algunos países, incluso en aquellos que tienen coberturas vacunales elevadas; y por otra, el incremento de la incidencia en el adolescente y en el adulto. Así, para el año 2020 en Europa y Estados Unidos más del 50% de los casos se declaran en mayores de 30 años (figura 9)(46).

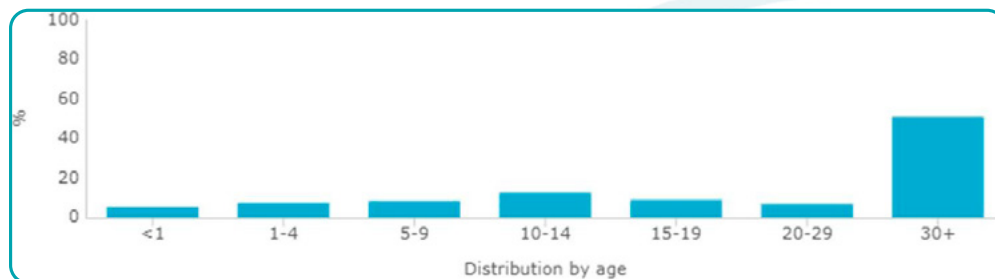


Figura 9.- Distribución por grupos de edad de casos diagnosticados de tosferina en Europa y Estados Unidos en 2020. Tomada de(46).

En España, la tosferina es una enfermedad de declaración obligatoria desde 1982 y de notificación individual desde 1997 siendo prevenible por vacunación sistemática. Mantiene un patrón epidémico cíclico con ondas cada 3-5 años. Desde 2006 se describen 3 periodos epidémicos: 2006-2009; 2010-2013 y 2014-2018. Desde el año 2010 la enfermedad se encuentra en una situación de epidemia sostenida, manteniendo el patrón cíclico, pero siempre en un rango superior al de los años previos. La última onda se inició en 2014, alcanzó el pico máximo en 2015 con Tasa de Incidencia (TI)=18,04; en 2016 comenzó la fase de descenso que ha continuado en 2017 (TI=10,6) y en 2018 (TI=7,76) (figura 10)(44).



Figura 10.-Tasa de incidencia (casos por 10.000 habitantes) de la tosferina en España desde 1986 a 2018. Tomada de (44,47)

Entre 2005 y 2020 se notificaron un total de 43.534 casos de tos ferina. Para todos los grupos de edad, salvo en los menores de un año, se notifican más casos de tosferina en mujeres que en hombres. En los niños menores de un año los casos se acumulan en los 3 primeros meses de vida; el 53% ocurre en los lactantes con 0, 1 y 2 meses. En el segundo mes de vida ocurre el 23% de los casos y en el tercer mes ocurre el 21% de todos los casos de tosferina notificados el primer año de vida. (figura 11)(44).

El 55,3% de los casos notificados en 2017 y el 54,7% de los notificados en 2018 eran mujeres. Por grupo de edad la tosferina presenta una distribución bimodal con una acumulación de casos en la infancia y otra en adultos jóvenes. El 76% de los casos de tosferina ocurre en menores de 14 años y el 15% se diagnostica en adultos entre los 25 y 54 años (figuras 12 y 13).

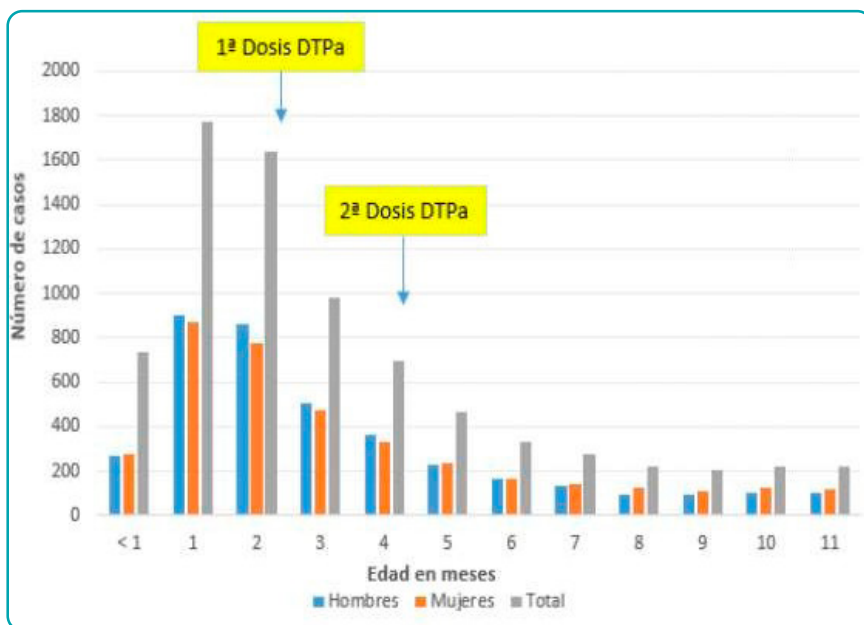


Figura 11.- Tosferina: casos en menores de un año, por meses de edad y por sexo. España 2005-2020. Tomada de(44).

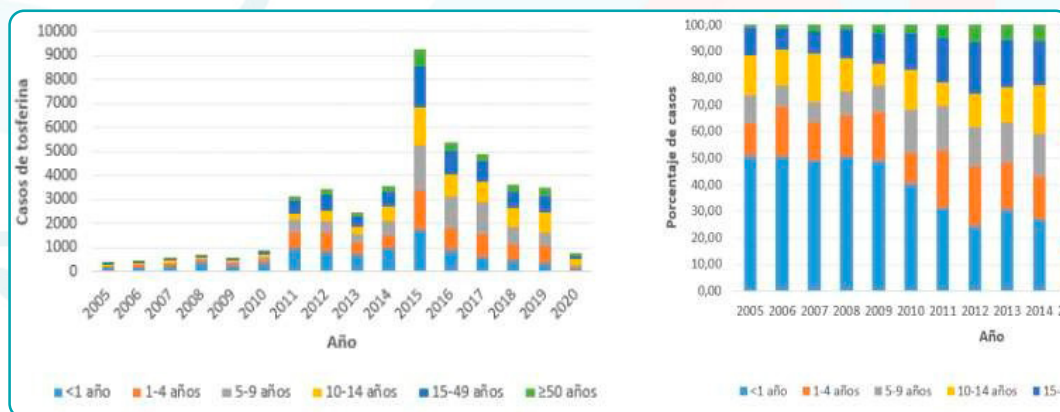


Figura 12.- Tos ferina: casos y porcentaje según año y grupos de edad. España 2005-2020. Tomada de (44).

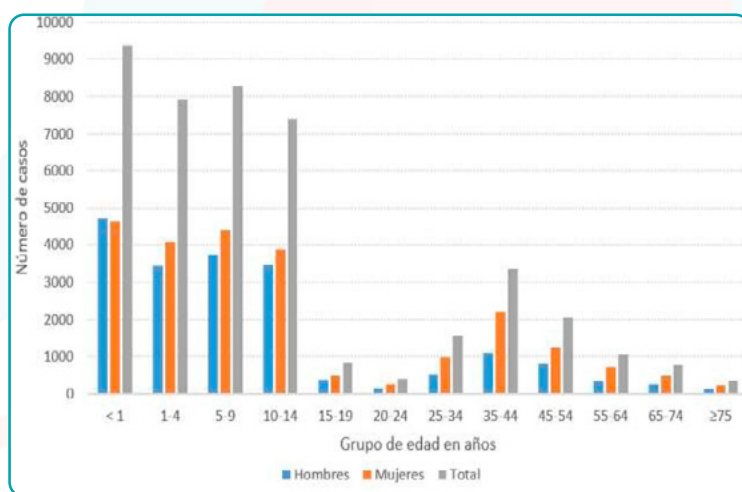


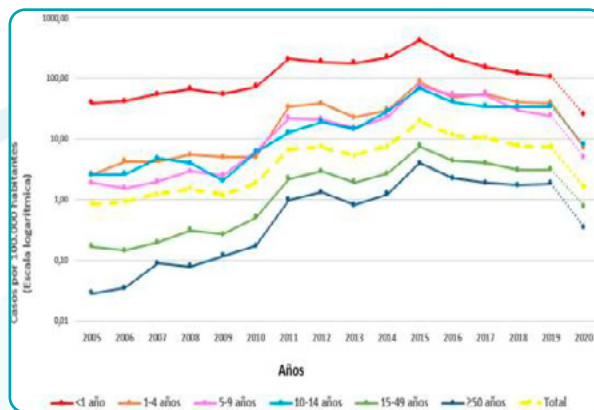
Figura 13.- Tos ferina: casos por grupos de edad y sexo. España 2005-2020(44).

La incidencia de tos ferina es máxima en los niños menores de un año y va disminuyendo a medida que aumenta la edad. En el periodo 2005-2019 para todos los grupos de edad el máximo de incidencia se registró en la última onda epidémica (2014-2019) con pico en el año 2015. La drástica reducción en



la incidencia de tos ferina en 2020 en todos los grupos de edad es un fenómeno epidemiológico inesperado, consecuencia de la pandemia de Covid-19. En la fase descendente (2016-2019) de la última onda, la incidencia de tos ferina en los menores de 1 año presenta una reducción constante mientras que en las edades pediátricas (1-4; 5-9 y 10-14) la incidencia fluctúa. Entre 2005 y 2019 la incidencia de tos ferina en adolescentes y adultos ha experimentado un aumento muy llamativo: se ha multiplicado por 50 en el grupo de 15-49 años y por 150 en los mayores de 50 años; en la fase descendente de la última onda epidémica la incidencia en estas edades se ha mantenido constante (figura 14)(44).

Figura 14.- Incidencia de tosferina por 100.000 habitantes por grupos de edad y año. España 2005-2020(44).



En 2017 y 2018 la tosferina ha afectado sobre todo a los niños, especialmente a los menores de un año (TI=150,60 y TI=119,5, respectivamente), seguido del grupo de 1-4 años (56,7 y 39,5, respectivamente), del grupo de 5-9 años (62,3 y 30,3, respectivamente) y del grupo de 10-14 años (37,1 y 33,0).

La tasa de hospitalización por tosferina, como indicador de gravedad de la enfermedad, presenta las mismas ondas epidémicas que la incidencia, aunque las oscilaciones son más discretas(48). Entre 2005 y 2020 se registraron un total de 10.281 hospitalizaciones por tosferina. Se agrupan en los más pequeños; el 91,7% de hospitalizaciones ocurrieron en lactantes menores de un año, seguidas de lejos de los ingresos en niños en los grupos de 1-4 años (3,7%). Para todos los grupos de edad el número de hospitalizaciones por tosferina en niñas es superior al de hospitalizaciones en niños. En los menores de un año las hospitalizaciones por tosferina se agrupan en los niños que tienen 0, 1, 2 y 3 meses de vida (82,7%). Los ingresos descienden notablemente a partir de los 4 meses, momento en el que se administra la segunda dosis de la primovacuna. Entre los 8 y los 11 meses el número de hospitalizaciones se mantiene estable con cifras muy bajas(44).

La evolución epidemiológica de la infección en adolescentes y adultos es motivo de especial preocupación debido a su potencial para transmitir la bacteria a los bebés. En adultos, la sospecha clínica de tosferina es baja, lo que puede explicar el importante subregistro de casos.

La incidencia de tos ferina ha aumentado significativamente en España desde 2011. Las tasas más altas se registran en menores de 1 año, seguido de niños de 5 a 9 años. En el informe de 2020 (datos de 2018) de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica(47), las Comunidades Autónomas (CCAA) con menor TI fueron: Asturias (0,20), Cantabria (0,69) y Extremadura (0,84) frente a las de mayor TI: Castilla La Mancha (38,61), La Rioja (16,31), País Vasco (15,33) o Cataluña (18,25) (figura 15).

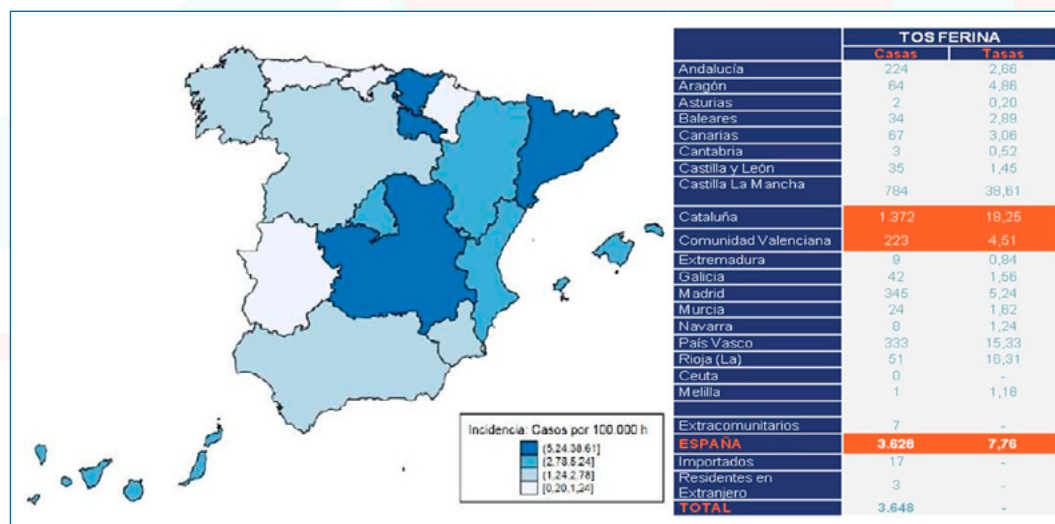


Figura 15.- Tasa de incidencia de tosferina por Comunidades Autónomas 2018(47).



Un resumen actualizado de la situación de la tosferina en España se resume en la tabla 3, modificada de(44).

Año	Casos notificados*		Hospitalizaciones **		Defunciones ***	
	Casos (RENAVE)	Casos por 100.000 h	Hospitalizaciones (CMDDB)	Hospitalizaciones por 100.000 h	Muertes (INE)	Por millón habitantes
2005	366	0.85	421	0.97	1	0.02
2006	404	0.92	459	1.04	0	0.00
2007	548	1.22	504	1.13	4	0.09
2008	692	1.52	571	1.25	5	0.11
2009	552	1.19	478	1.03	3	0.06
2010	881	1.90	524	1.13	3	0.06
2011	3.124	6.69	1.161	2.49	8	0.17
2012	3.447	7.36	767	1.64	6	0.13
2013	2.466	5.28	817	1.75	4	0.09
2014	3.544	7.62	940	2.02	5	0.11
2015	9.234	19.88	1.492	3.21	8	0.17
2016	5.413	11.66	775	1.67	4	0.09
2017	4.940	10.62	484	1.04	2	0.04
2018	3.659	7.84	372	0.80	2	0.04
2019	3.503	7.46	315	0.67	3	0.06
2020	761	1.61	201	0.21	1	0.02

Tabla 3.- Casos, incidencia, hospitalizaciones, tasa de hospitalización, defunciones y tasa de mortalidad por tosferina. España 2005-2020. Modificada de(44).

* RENAVE, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

* Ministerio de Sanidad. Actividad Atención Especializada. CMDDB, conjunto mínimo básico de datos

*** INE, Instituto Nacional de Estadística. Mortalidad por tosferina, población a 1 de julio

Los estudios serológicos realizados sugieren que el personal sanitario se expone e infecta por BP con una frecuencia muy superior a la esperada en función de la incidencia de casos documentados. El riesgo de tosferina en el personal sanitario no está aún bien cuantificado, pero se han publicado numerosos brotes de infección en este ámbito que sugieren que probablemente su incidencia es superior a la de la población general. Esta enfermedad en el personal sanitario se asocia al riesgo de transmisión secundaria de la tosferina a los pacientes susceptibles.

Algunos estudios han valorado la asociación entre seropositividad frente a tosferina y EPOC con resultados positivos (anticuerpos IgG +) hasta en un 14% de los pacientes, lo que pudiera estar en relación con infecciones subclínicas persistentes(49). En adultos hospitalizados por tosferina hasta un 34% de los mismos asociaban diagnósticos de asma y/o EPOC(50). Tanto la normativa GOLD como la Guía Española para el manejo de la EPOC (GesEPOC) en sus últimas ediciones recomiendan la vacunación de los pacientes con EPOC frente a gripe, neumoco y tosferina(51,52). Por su parte el Center for Diseases Control and Prevention (CDC) añade a esa lista las vacunas frente varicela-zoster(53).

● Clínica.

La presentación típica de la tosferina se ve principalmente en niños no inmunizados y, con mucha menor frecuencia en adultos. Se caracteriza por una enfermedad en 3 estadios: catarral, paroxístico y de convalecencia (figura 16)(54). La duración media de la misma es de unas 6-12 semanas. Los pacientes asintomáticos son muy raros e irrelevantes en la transmisión epidemiológica(37). Aunque se presenta a lo largo de todo el año, parece haber incrementos de su incidencia en verano y otoño (figura 17)(44,55).



Figura 16.- Fases de la tosferina. Tomada de CDC(54)

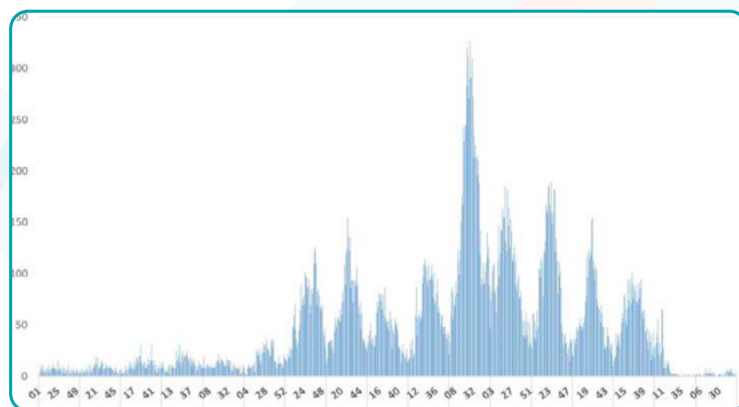


Figura 17.- Casos de tosferina por semana epidemiológica España, 2005-2021(44).

Los síntomas se inician tras un periodo de incubación de entre 7-10 días con una **fase catarral** inespecífica que dura entre 1-2 semanas con síntomas de congestión nasal, rinorrea, malestar general, lagrimeo, odinofagia y algo de tos, con características indistinguibles a las de un catarro común, lo que hace que la sospecha etiológica, salvo contacto con caso confirmado sea muy baja(56). La aparición de fiebre es inhabitual y su presencia nos debe alertar sobre una sobreinfección asociada(12). En contraste con las infecciones virales, la tos empeora y la rinorrea permanece acuosa(57). A esta primera fase le sigue la **fase paroxística** caracterizada por el incremento de la tos. En esta fase aparecen los paroxismos de tos y viene a durar de 2 a 6 semanas. Los paroxismos son series repetitivas de entre 5-10 golpes de tos durante una única espiración, seguidos de una inspiración que conduce a los característicos pitidos(23). Aparecen hasta en 79% de los casos(56,58) y son más frecuentes en menores de un año(59). Durante estos episodios de tos puede aparecer, sobre todo en nichos pequeños, cianosis perioral(36). A medida que la enfermedad progresa los ataques de tos se incrementan tanto en frecuencia como en intensidad, particularmente por la noche. La tos aumenta en las dos primeras semanas, alcanzando una meseta entre las 2-3 semanas, con una disminución gradual posteriormente(60). En niños menores de un año es frecuente la aparición de vómitos tras los ataques de tos. La infectividad es mayor durante la fase catarral, pero es más eficiente durante las primeras 3 semanas desde la aparición de la tos(23). Entre los ataques el paciente se encuentra bien. La **fase de convalecencia** viene a durar entre 1-12 semanas y se caracteriza por la disminución en la frecuencia y severidad de los ataques de tos, pitidos y vómitos. En esta fase, cualquier infección por virus respiratorios puede desencadenar la reaparición de los paroxismos de tos(23). En sujetos sintomáticos, la erradicación espontánea no aparece hasta al menos 3-4 semanas desde el inicio de los síntomas en la mayoría de los





casos, llegando a ser mayor de 6 semanas en lactantes no vacunados(61). Con tratamiento el paciente deja de ser contagioso a partir del 5º día del inicio del mismo(62).

Los adultos y adolescentes presentan signos y síntomas similares a los de los niños, aunque generalmente de menor intensidad, pero con mayor persistencia de tos, por lo que se convierten en vectores de la enfermedad muy eficientes, ante la baja sospecha clínica. Los paroxismos de tos son menores en estos grupos, no estando presentes hasta en un tercio de los casos(63,64). La infección en embarazadas no se asocia con malformaciones ni alteración en el desarrollo del feto ni con complicaciones obstétricas(65). Los vómitos tras los ataques de tos están presentes entre el 17-50% de casos en adultos(66). La presencia de tos paroxística en el adulto tiene alta sensibilidad (S) pero baja especificidad (E) para el diagnóstico de tosferina. Mientras que estridor y tos emetizante tienen alta E pero baja S(67). En ancianos la presentación clínica dependerá de la inmunidad previa y de las comorbilidades. Así los pacientes que conserven inmunidad, bien por vacunación o infección reciente, presentan casos más leves, aunque hay descritos fallecimientos en este grupo etario, en los que el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos puede alcanzar hasta el 10% de los mayores de 65 años afectados por tosferina(1).

Para cualquier grupo etario las **complicaciones** y secuelas son más frecuentes cuanto mayor sea el retraso diagnóstico. Los lactantes y menores constituyen el grupo de mayor riesgo. Así, se estima que, en Estados Unidos, casi la mitad de los niños ingresan por la enfermedad, el 23% contraerá una neumonía, el 60% presenta apneas, 0.3% encefalopatía y un 1% convulsiones y entre 1-3% muerte entre los neonatos(68,69), especialmente en los grupos no vacunados. En lactantes de menos de 6 meses se puede presentar crisis de **apnea** sin el resto de síntomas(23).

La **neumonía bacteriana** es la complicación más frecuente de la tosferina y puede aparecer hasta en un 5% de los pacientes y en hasta en 10-25% de los niños más pequeños. Las co-infecciones con otros virus respiratorios son también muy frecuentes(12). Se han descrito **complicaciones neurológicas**. Los paroxismos de tos asociados a hipoxia pueden conllevar una encefalopatía aguda y/o hemorragias intracraneales. El CDC de Estados Unidos estima que la encefalopatía puede alcanzar al 0.4% de los niños hospitalizados, de los que un tercio fallecerá durante el ingreso y otro tercio presentará daño cerebral permanente(56,65).

En los adultos las complicaciones incluyen insomnio, apneas, pérdida de peso, incontinencia urinaria, síncope y fracturas costales. Con mucha menor frecuencia se han descrito neumonías, otitis medias o fallecimientos. Se presentan en mayor medida en pacientes con comorbilidades. De cualquier forma, hasta un 12% de los adultos con tosferina pueden necesitar un ingreso hospitalario(12).

A principios de este siglo se acuñó el concepto de **tosferina maligna**, cuadro caracterizado por su severidad y letalidad(37) y casi exclusivo de lactantes. El cuadro se define por la presencia de insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar e hiperleucocitosis ($> 50.000/\text{mm}^3$). Esta última ocasiona hiperviscosidad con incremento de las resistencias vasculares pulmonares, colapso hemodinámico y muerte secundaria a hipoxia y shock refractario al tratamiento por bronquiolitis necrotizante y hemorragia intraalveolar(65). El riesgo se incrementa a partir de los 30.000 leucocitos/ mm^3 y los de más de 50.000 leucocitos/ mm^3 tienen 10 veces mayor riesgo de fallecer (S del 88% y E del 23%)(70). Entre las características clínicas de los pacientes con tosferina maligna destacan la taquipnea mayor de 59 respiraciones por minuto (S 94%, E 37%) y la taquicardia superior a 159 latidos por minuto (S 100%, E 38%). Las mujeres conforman hasta el 78% de los casos(71).

● Diagnóstico.

Aunque mayoritariamente se usan los criterios diagnósticos de caso propuestos por la OMS o el CDC de Atlanta (tabla 4)(19), ambos no son muy útiles para la toma de decisiones en los pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones de esta infección(72). Estos criterios se formalizaron en tiempos en los que la tosferina se consideraba como una enfermedad exclusiva de los niños. El diagnóstico en un lactante menor de 6 meses no debe esperar 14 días para una confirmación para poder cumplir los criterios de caso. En ellos hay que establecer lo antes posible una confirmación microbiológica.



Organización	Criterios clínicos	Criterios microbiológicos y epidemiológicos	Clasificación de casos
OMS 2000	<p>Presencia de tos de ≥ 2 semanas de duración y ≥ 1 de los siguientes criterios, sin otra causa aparente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paroxismos de tos • “Gallo inspiratorio” • Vómito postusígeno 	<p>Aislamiento de BP, detección de secuencias genómicas por PCR o serología diagnóstica (seroconversión)</p>	<p>1.- Caso clínico: cumple criterios clínicos pero sin confirmación microbiológica</p> <p>2.- Caso confirmado por laboratorio. Cumple criterios de caso clínico y presenta alguno de los 3 test positivo</p>
CDC 2010	<p>Presencia de tos de ≥ 2 semanas de duración y ≥ 1 de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paroxismos de tos • “Gallo inspiratorio” • Vómito postusígeno • Sin otra causa aparente • Tras evaluación médica 	<p>Aislamiento de BP o detección de secuencias genómicas por PCR</p>	<p>1.- Probable. En ausencia de otra causa, enfermedad con tos de ≥ 2 semanas y 1 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paroxismos de tos • “Gallo inspiratorio” • Vómito postusígeno • Ausencia de confirmación microbiológica • Sin relación epidemiológica con un caso confirmado por laboratorio <p>2.- Confirmado. Enfermedad aguda con tos de cualquier duración con aislamiento de BP en muestra clínica o enfermedad con tos de ≥ 2 semanas de duración y ≥ 1 de los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paroxismos de tos • “Gallo inspiratorio” • Vómito postusígeno • \geq de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • PCR + para BP • Contacto epidemiológico con un caso confirmado microbiológicamente

Tabla 4.- Criterios diagnósticos clásicos de tosferina y clasificación. Tomado de Montesdeoca(19)



Por su parte, la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) establece las siguientes definiciones de caso (tabla 5)(73)

Criterio clínico	Criterio de laboratorio
Presencia de tos de al menos 2 semanas de duración CON al menos 1 de los siguientes signos: <ul style="list-style-type: none"> • Paroxismos de tos • “Gallo inspiratorio” • Vómito postusígeno O 	Al menos uno de los 3 siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Detección de ácido nucléico de BPen una muestra clínica • Aislamiento de BP en una muestra clínica • Respuesta de anticuerpos específicos de BP
Niños menores de un año con episodios de apnea	
Clasificación de casos	
Caso sospechoso	Persona que cumple los criterios clínicos
Caso probable	Persona que cumple los criterios clínicos y tiene un vínculo epidemiológico con un caso confirmado
Caso confirmado	Persona que cumple los criterios clínicos y de laboratorio

Tabla 5.- Criterios diagnósticos según RENAVE(73).

Entendiendo que la enfermedad tiene una presentación variable que se modifica por la edad y el estado vacunal del paciente, la Global Pertussis Initiative (GPI) publicó en 2012 unos criterios diagnósticos de tosferina adaptados a la edad (figura 18), definiendo 3 grupos de edad (menores de 3 meses, 4 meses a 9 años y mayores de 10 años)(57). En los menores de 9 años la duración de la tos de más de dos semanas no se considera indispensable para el diagnóstico. Esta definición ya ha sido adoptada, con ligeras variaciones, por algunos países(22,74). El diagnóstico se debe confirmar microbiológicamente.



Figura 18.- Criterios de la Global Pertussis Initiative para la definición de caso de tosferina en función de la edad(57,62).



Los **criterios microbiológicos** para el diagnóstico de tosferina incluyen al menos uno de los tres siguientes:

- Aislamiento de **BP** en una muestra clínica (cultivo)
- Detección de ácido nucléico de **BP** en una muestra clínica (técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR))
- Respuesta de anticuerpos específicos frente a **BP** (serología)

La Inmunofluorescencia directa, aunque es una técnica rápida y sencilla, presenta grandes deficiencias en cuanto a S y E por lo que no se acepta hoy para el diagnóstico.

El **cultivo** sigue siendo el método de referencia con una E que ronda el 100% pero con una S mucho menor que disminuye en el tiempo, con el tratamiento antibiótico y con la vacunación. Requiere medios especiales y emplea entre 7 y 14 días para obtener resultados por lo que no es muy útil en casos agudos y niños muy pequeños(62). Los dos medios de cultivo más utilizados para el aislamiento de **BP** son el de Bordet-Gengou y el agar de Regan-Lowe. La muestra se obtiene mejor con aspirado nasofaríngeo o hisopado con dacrón o alginato de calcio durante las dos primeras semanas de la fase catarral (figura 19). El medio de Bordet-Gengou se ha abandonado ya que es más lento (resultados en 7-10 días), menos estable (5 días) y muy poco sensible (menos del 25%), frente a los 3-5 días y 4-8 semanas del agar(42). Tras la obtención del cultivo (figura 20) se debe confirmar con medios de aglutinación con antiseros específicos(22,42).

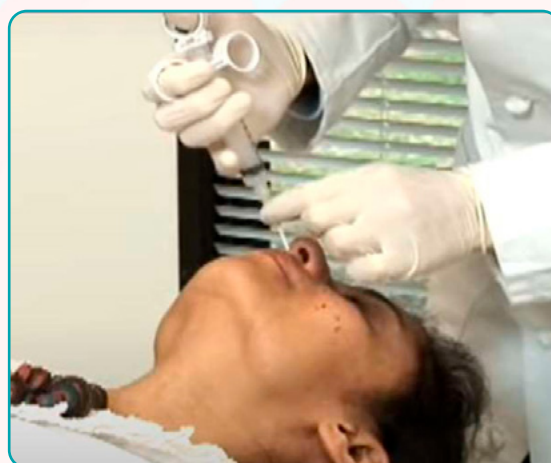
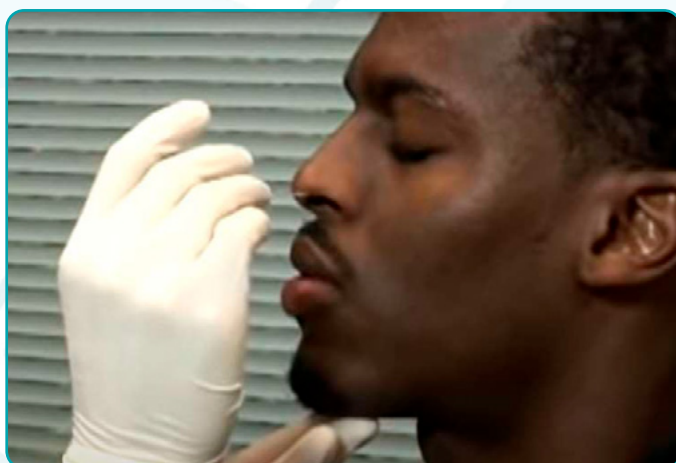


Figura 19.- Obtención de muestras para cultivo. Aspirado nasofaríngeo e hisopado. Tomadas de <https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/specimen-collection.html>

Figura 20.- Cultivo de **BP**. Tomado de Wikimedia Commons, categoría "*Bordetella Pertussis*"
By Nathan Reading from Halesowen, UK - *Bordetella pertussis* on Charcoal Agar -detail, CCBY2.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=18939754>



La **Reacción en cadena la Polimerasa (PCR)** se ha ido generalizando como medio de diagnóstico debido a su mayor rapidez y S frente al cultivo. La eficacia de la prueba depende de una adecuada toma de la muestra y la rapidez en su análisis. La técnica permite detectar *Bordetella*, tanto *Pertussis* como *Parapertussis*., incluso en pacientes con antibioterapia. La S disminuye a lo largo de los días y es menor en niños y adultos que hayan recibido alguna dosis de vacuna antipertúsica. Los hisopos de dacrón, rayón o *nylon-flocked* se pueden utilizar, no así los de alginato(75,76) (figura 21).



Figura 21.- Material necesario para realizar frotis nasofaríngeo para PCR. Elaboración propia

Serología. Los métodos de ELISA (los mejor estandarizados) permiten detectar anticuerpos frente a diferentes antígenos de *Bordetella*. La infección es seguida por un incremento en la concentración sérica de anticuerpos tipo IgA, IgG e IgM contra diversos antígenos bacterianos como TP, FHA, PRN, FIM y ACT, pero también aparecen tras la vacunación. De todas ellas la TP es el antígeno más empleado al ser específico de *BP*(22). Los anticuerpos anti IgM parecen carecer de especificidad, mientras que los IgA, que muy raramente aparecen tras la vacunación, tienen menor S que los IgG(42). La IgA solo debe determinarse en casos de IgG-antiTP indeterminada o cuando no se pueda obtener una segunda muestra.

El tiempo óptimo para la determinación de los anticuerpos según los CDC está entre dos y ocho semanas, momento en que los anticuerpos están más elevados. Es conveniente realizar una segunda determinación a las 4 semanas para valorar la seroconversión. Concentraciones de anticuerpos IgG-anti TP superiores a 100-125 EU/ml son marcadores específicos de infección reciente(66).

En la figura 22(19) y la tabla 6(77) se resumen las características y ventanas de determinación de los diferentes medios diagnósticos.

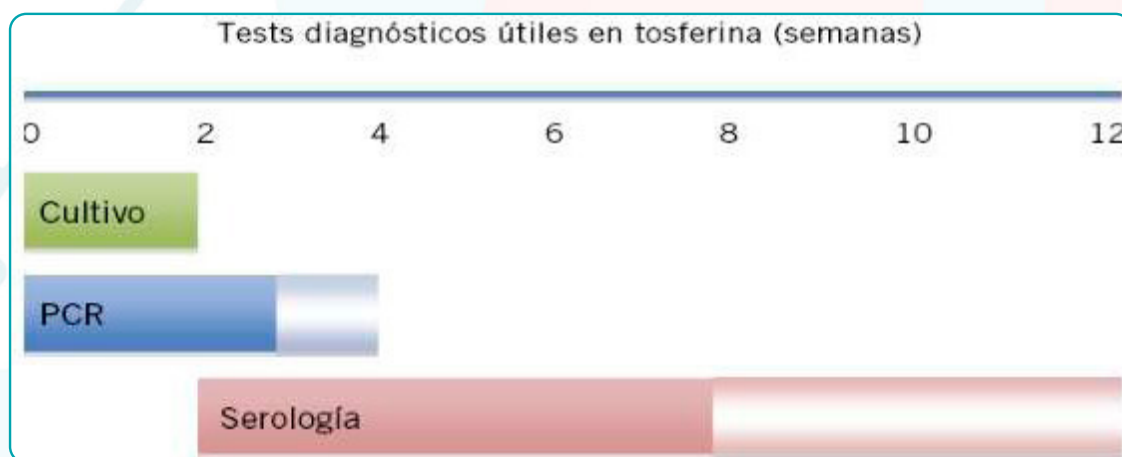


Figura 22.- Test diagnósticos para la infección por BP (19)

● Diagnóstico diferencial.

Debe realizarse frente al síndrome coqueluchoide, clínicamente indistinguible de la tosferina, aunque generalmente más leve, salvo por la etiología y la mayor progresión de la enfermedad en esta última(78).

Los microorganismos que originan el síndrome coqueluchoide son *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Bordetella bronchiseptica* y los virus como el Sincicialrespiratorio (VSR), rinovirus, adenovirus, virus de la influenza y parainfluenza(22).





	Sensibilidad	Especificidad	Ventajas	Inconvenientes
Diagnóstico clínico	+	++	Rápido	Baja sensibilidad en la era vacunal por la mayor proporción de de casos atípicos y leves(79). Depende de la experiencia clínica (subjetividad)
Cultivo	++	++++	Estandarizada Posibilidad de tipificación molecular de la cepa Posibilidad de estudios de sensibilidad	Sensibilidad y especificidad variables Necesidad de transporte, procesamiento rápido y medios de cultivo específicos Largo tiempo de incubación (7-14 días)
PCR	+++	+++	Rapidez (mayor que el cultivo) No requiere que la bacteria esté viva (puede usarse en fase tardías de la enfermedad)	Posibilidad de falsos + (riesgo de contaminación) Coste
Inmunofluorescencia directa	+	+++	Rápida y fácil No requiere que la bacteria esté viva (puede usarse en fase tardías de la enfermedad)	Sensibilidad y especificidad variables Reactividad cruzada con otras bacterias Necesidad de personal entrenado y experimentado
Serología (ELISA)	+++	+++	Fácil Permite el diagnóstico en fases muy tardías de la enfermedad (convalecencia)	Solo útil en cuadros de más de 2-3 semanas Interfiere con anticuerpos vacunales Difícil interpretación de los resultados No estandarizada comercialmente

Tabla 6.- Test diagnósticos para la infección por BP. Modificado de(77)

● Tratamiento

La elección del tratamiento debe basarse en la edad del paciente, los posibles efectos adversos de los fármacos y sus interacciones, la tolerancia, la adhesión y los costes. Disponemos de un reducido arsenal terapéutico para el manejo de la tosferina. **El tratamiento es el mismo para los casos como para los contactos estrechos.** Se considera **contacto estrecho** (tabla 7)(19) a los convivientes familiares cuidadores, trabajadores sanitarios y a cualquier persona que hayatenido una exposición a menos de metro y medio de un paciente sintomático o ha compartido con el mismo un espacio cerrado durante al menos una hora o ha tenido contacto con las secreciones nasales, respiratorias u orales de pacientes sintomáticos. La profilaxis post- exposición debe realizarse en todos los contactos estrechos, cualquiera que sea su situación vacunal(12).

La administración de antibióticos está justificada durante las 3 primeras semanas de la enfermedad. En el caso de pacientes en contacto con personas de alto riesgo, como niños, mujeres en el primer trimestre del embarazo y trabajadores sanitarios se recomienda el tratamiento hasta 6 semanas del inicio de la enfermedad(64). Otros grupos en los que se puedeconsiderar la iniciación de un tratamiento antibiótico son los pacientes con asma, epoc, inmunodepresión o mayores de 65 años(80,81). De cualquier modo, el efecto sobre la clínica esescaso y, casi nulo, si se inicia a partir de las 2-3 semanas del inicio de la tos, pero es efectivo a la hora de erradicar BP de la nasofaringe, impidiendo su propagación(82). Por encima de las 6 semanas no se precisa tratamiento antibiótico ya que parece que incluso sin el mismo no se puede encontrar BP en muestras biológicas(12).



Contactos de alto riesgo	Lactantes menores de un año Embarazadas de más de 37 semanas de gestación no vacunadas con Tdpa (o transcurridos menos de 7 días de la vacunación) Inmunodeprimidos
Otros contactos	Convivientes de los citados anteriormente Personal sanitario en contacto con pacientes pediátricos (obstetricia, urgencias, pediatría, unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricas)

Tabla 7.- Contactos con indicación de tratamiento postexposición ante un caso de tosferina. Modificado de RENAVE y Montesdeoca(19,73).

Hay consenso en el uso de macrólidos como tratamiento de primera elección. Azitromicina o Claritromicina son los más recomendados para adolescentes y adultos, debido a los efectos adversos gastrointestinales de la eritromicina, reservando trimetoprim/sulfametoxazol como segunda opción. Los macrólidos erradican de nasofaringe *BPen* pocos días. Aunque la penicilina ha demostrado in vitro actividad frente a *BP*, no se recomienda su empleo ya que no erradica la bacteria de nasofaringe(83).

La azitromicina es el único tratamiento recomendado en neonatos (menores de un mes) ya que se ha asociado el uso de la eritromicina con la aparición de estenosis hipertrófica de píloro incluyendo los que la recibían a través de la lactancia materna(84). Tanto azitromicina como claritromicina, por su mejor pauta de dosificación sugieren una mejor adherencia al tratamiento. Aunque azitromicina alarga el intervalo QTc del electrocardiograma, su metabolismo no asociado al citocromo P450 disminuye la posibilidad de interacciones con otros fármacos. Está contraindicada en pacientes con antecedentes de colostasis o hepatitis relacionada con su uso.

No se recomienda de modo rutinario valorar la sensibilidad de la bacteria a los antibióticos, aunque hay un alarmante porcentaje de casos en China donde se ha detectado una resistencia a la azitromicina en hasta el 50% de los aislamientos de *BP*(85).

En la tabla 8 se resumen las dosis y tratamientos de elección en función de la edad del paciente para el tratamiento de contactos y casos de tosferina.

Edad	Azitromicina	Eritromicina	Claritromicina	Cotrimoxazol
< 1mes	Recomendado , 10 mg/kg/día dosis única, durante 5 días	Alternativa a la azitromicina No recomendado	No recomendado	No recomendado
1-5 meses	10 mg/kg/día en dosis única, durante 5 días	50 mg/kg/día, en 4 dosis 14 días	15 mg/kg/día, en 2 dosis 7 días	Mayores de dos meses, 8/40 mg/kg/d en dos dosis 14 días
> 6 meses y niños	10 mg/kg/día en dosis única (máximo 500 mg) el primer día y luego de los días 2 a 5 5 mg/kg/día en dosis única, (máximo 250 mg)	50 mg/kg/día, máximo 2 g/d) en 4 dosis 14 días	15 mg/kg/día, (máximo 1g/d) en 2 dosis 7 días	8/40 mg/kg/d en dos dosis 14 días
Adolescentes y adultos	500 mg dosis única el primer día; luego 250 mg/d los días 2 a 5	500 mg/6 horas 14 días	500 mg/12 horas 7 días	160/800 mg/12 horas 14 días

Tabla 8.- Dosis y pautas de administración de antimicrobianos en tratamiento y profilaxis postexposición de tosferina. Modificada de Montesdeoca(19).



● Prevención. Vacunas con componente frente a la tosferina.

La tosferina es una de las infecciones respiratorias inmunoprevenibles. Las primeras vacunas comenzaron a emplearse en la década de los 40. A pesar de las diferentes campañas de vacunación, desde 1980 la incidencia de casos ha aumentado a pesar de los amplios programas de vacunación y tratamientos con antibióticos disponibles (figura 23)(86).

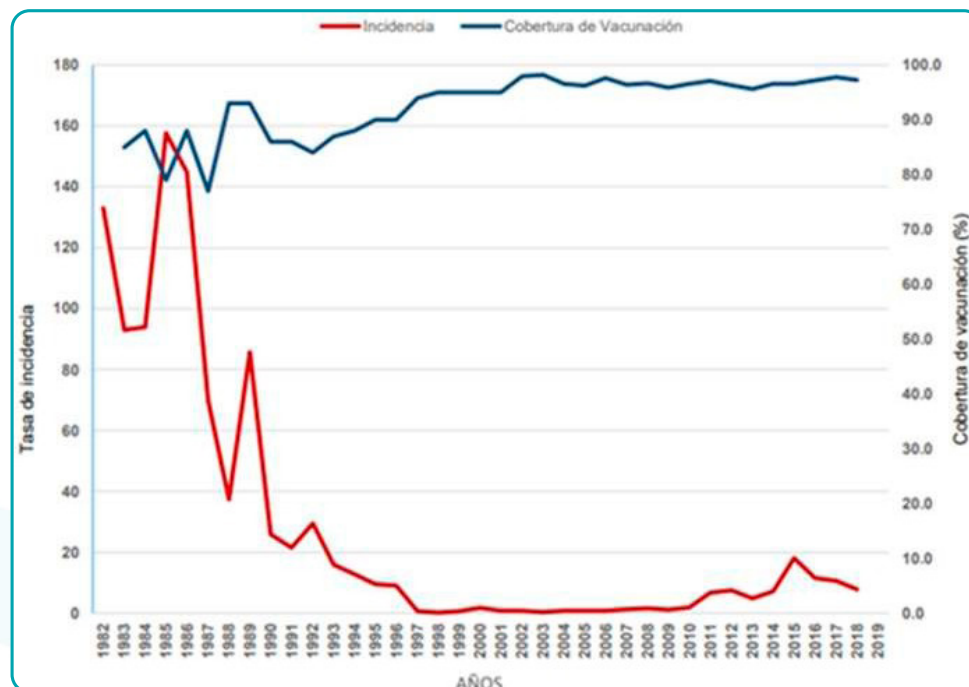


Figura 23.- Tasa de incidencia de tosferina y cobertura con la serie primaria de vacunación con DTP/DTPa, España 1982 a 2018(86).

Según el Center for Disease Control and Prevention (CDC), cualquier adulto mayor de 19 años que nunca ha sido vacunado frente a tosferina debe de recibir una dosis lo más pronto posible, pero además recomiendan la utilización de recuerdos que incluyan el componente de tosferina, especialmente en los mayores de 65 años (figura 24)(53,87).

Figura 24.- Recomendaciones de vacunación del CDC(87).

Los objetivos de la vacunación frente a la tosferina en el adulto se centran en reducir la mortalidad y su transmisión a los lactantes. Para ello son necesarias estrategias que vayan más allá de una dosis de recuerdo a los 65 años; esto puede ser válido para el tétanos y la difteria pero para la tosferina sería recomendable una vacunación cada 10 años con dTpa, pues se ha demostrado que este tipo de vacuna posee un buen perfil de seguridad y de inmunogenicidad.

Existen dos tipos de vacunas para la tosferina: las de células enteras que ya no están comercializadas en España y las acelulares.

Las personas de todas las edades necesitan la VACUNA CONTRA LA TOSFERINA

DTaP para niños pequeños	Tdap para preadolescentes	Tdap para mujeres embarazadas	Tdap para adultos
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 2, 4 y 6 meses ✓ Entre los 15 y 18 meses ✓ Entre los 4 y 6 años 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Entre los 11 y 12 años 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Durante las semanas 27 a 36 de cada embarazo 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ En cualquier momento para quienes nunca la han recibido

www.cdc.gov/whoopingcough



La vacuna contra la tosferina de células enteras (wP) está compuesta de una suspensión de células de BP inactivadas con formol. Se desarrolló en el decenio de 1930y se usó de forma generalizada en la práctica clínica a mediados de 1940. Una pauta completa de cuatro dosis de vacuna DTP de células enteras tenía una eficacia del 70%- 90% para prevenir la tosferina grave. Pero la protección que producía esta vacuna disminuía con el tiempo, con lo que quedaba una protección escasa o nula a los 5 a 10 años después de la última dosis. Otro problema importante es que, con esta vacuna decélulas enteras, se producían reacciones locales como eritema, edema y dolor en el punto de inyección hasta en la mitad de las dosis de las vacunas DTP. Además, era frecuente la aparición de fiebre y otros acontecimientos sistémicos leves.

La preocupación por la seguridad motivó el desarrollo de vacunas más purificadas (**acelulares**) contra la tosferina que se caracterizaban por una frecuencia menor de reacciones adversas. Pero el cambio del uso de vacunas de células enteras a vacunas acelulares (aP) y las modificaciones antigénicas de Bordetella pertussis han contribuido, entre otros factores, a una reducción de la inmunidad adquirida por la vacuna y al resurgimiento de la enfermedad(88,89).

La tosferina sigue siendo una enfermedad de la infancia y preocupa, por su *gravedad, la enfermedad en los niños que todavía no han recibido la vacuna sistemática*(lactantes de menos de dos meses).

La **vacunación de la embarazada con vacuna dTpa** en el tercer trimestre de gestación se ha mostrado eficaz para reducir la enfermedad en los primeros meses de vida del niño y ha demostrado ser la estrategia más efectiva para la prevención de la enfermedad en menores de tres meses, sin tener impacto en el resto de grupos de edad(figura 25)(90,91). No interfiere en la respuesta vacunal del lactante o *blunting*(92). En España la vacunación de la embarazada se incluyó en el calendario común de vacunación 2016, con la administración de una dosis de vacuna dTpa a partir de la semana 27 de gestación. Se están alcanzando coberturas por encima del 80%(93). El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) americano recomienda también la vacunación a los que estén en contacto con niños pequeños(94).

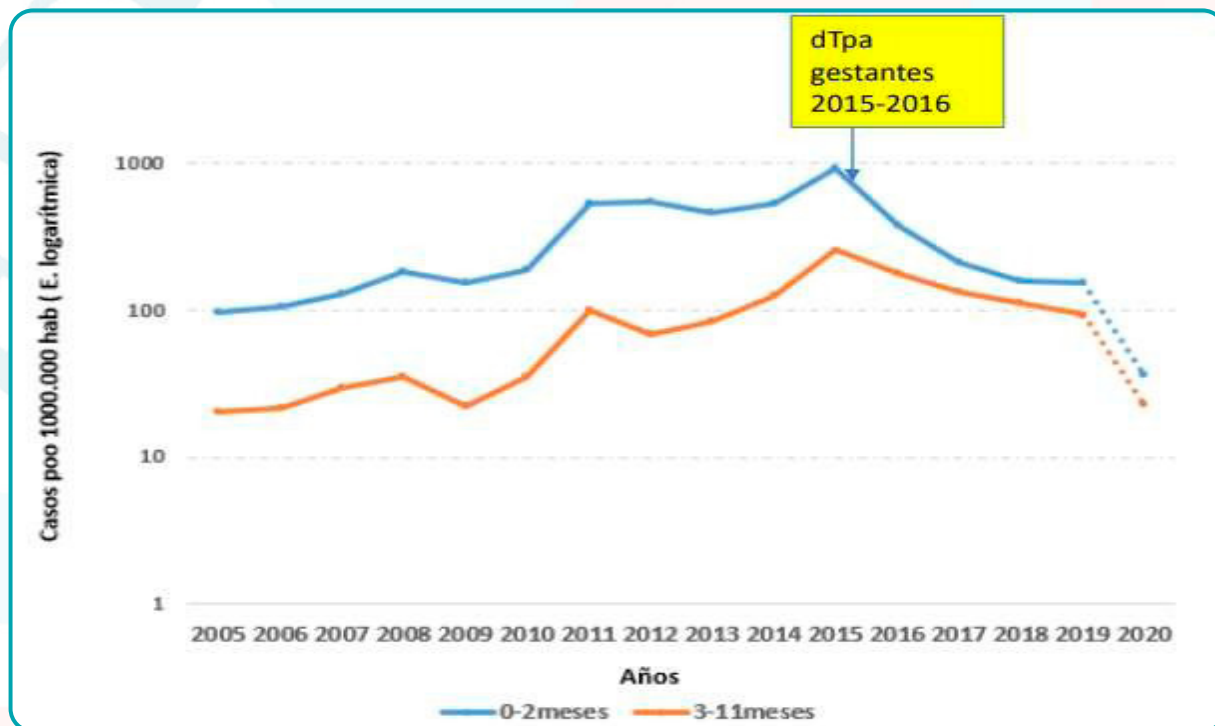


Figura 25.- Incidencia de tosferina por 100.000 habitantes por subgrupos de edad en menores de un año, España 2005-2020(44).

La **vacuna acelular contra la tosferina** es una vacuna de subunidades que contienen componentes purificados e inactivados de células de Bordetella pertussis en concentraciones variables(95). Solo están disponibles como combinaciones con los toxoides diftérico y tetánico. Contienen al menos un



componente purificado de los antígenos PT, FHA, PRN y de las fimbrias 1 y 2. No deben congelarse, debiendo ser almacenadas entre 2-8°(41). Se estima que su eficacia frente a los cuadros típicos de tosferina alcanza el 85% para los cuadros típicos y entre 71-78% de las formas leves de la enfermedad(96).

En España, las vacunas utilizadas actualmente frente a la tosferina son vacunas inactivadas acelulares (**Pa o pa**) y forman parte de vacunas combinadas. Se dispone de nueve preparados que incluyen el componente de la tosferina. El término "**Pa**" hace referencia a las vacunas utilizadas en la primera dosis y llevan una carga antigénica estándar. El término "**pa**" se refiere a las utilizadas como refuerzo que tienen menor carga antigénica y son las únicas que se utilizan en adultos y adolescentes(97).

En pediatría existen actualmente tres vacunas acelulares contra la tosferina que siempre van combinadas con toxoide tetánico y diftérico a dosis altas y por tanto llevan el término DTPa. Las formulaciones pediátricas (DTPa) se autorizaron por primera vez para las dosis cuarta y quinta de la serie contra la tos ferina en 1991 y para la serie primaria en 1996. En la actualidad se dispone de tres vacunas acelulares pediátricas contra la tos ferina. Las tres vacunas se combinan con los toxoides diftérico y tetánico como DTPa. Infanrix (GSK) contiene tres antígenos, en su mayor parte toxina de la tos ferina (PT) y FHA. Tripedia (Sanofi Pasteur) tiene dos componentes, FHA y PT, en las mismas cantidades. Daptacel (Sanofi Pasteur) contiene cinco componentes, FHA, PT, PRN y fimbrias de tipo 2 y 3(90).

Para adolescentes y adultos están disponibles actualmente dos vacunas acelulares combinadas con toxoide tetánico en cantidad normal y una cantidad de toxoide diftérico menor que la utilizada en niños.

Las vacunas acelulares se autorizaron para adolescentes y adultos en 2005. Actualmente se dispone de dos vacunas. Ambas se combinan con el toxoide tetánico y una cantidad reducida de toxoide diftérico en comparación con la DTPa pediátrica. Boostrix® (GSK) se autorizó en mayo de 2005 y contiene tres antígenos tosferínicos (PT, FHA y pertactina) en una cantidad reducida en comparación con la formulación pediátrica. La vacuna contiene hidróxido de aluminio como adyuvante, pero carece de conservante. Adacel® (Sanofi Pasteur) se autorizó en junio de 2005. Contiene los mismos cinco componentes tosferínicos de Daptacel® pero una cantidad reducida de PT. Contiene fosfato de aluminio como adyuvante. Las vacunas con 3 y 5 componentes parecen tener la misma eficacia(98). Hexyon® y Vaxelis® pueden contener trazas indetectables de formaldehído, glutaraldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B. Hexyon contiene aminoácidos esenciales incluyendo L-fenilalanina. Infanrix-IPV+Hib (no comercializada) contiene, neomicina y polimixina B e Infanrix Hexa contiene trazas de neomicina y polimixina B. Boostrix polio contiene trazas de neomicina y polimixina B. La PT, componente clave en las vacunas, necesita detoxificación, induciendo una menor respuesta inmunológica aquellos en los que se utiliza formaldehído y glutaraldehído(14,99).

Actualmente se recomienda utilizar vacunas combinadas en el calendario infantil para disminuir el número de pinchazos y simplificar la vacunación y por ello se utiliza la vacuna combinada hexavalente que mezcla **DTPa**, vacuna para polio inyectable (**VPI**), vacuna para el *Haemophilus influenza* tipo B (**Hib**) y hepatitis b (**HB**). Estos se combinan en primovacuna a los 2 y 4 y en el refuerzo de los 11 meses(100). A los 6 años se utilizará preferentemente **DTPa-VPI** aunque también se puede utilizar **Tdpa-VPI**. A partir los 18 años ya debe utilizarse con menor carga antigénica: **Tdpa**. Y ésta es la que se utiliza también en la embarazada y en el adulto mayor.

En la figura 26 se recogen las recomendaciones para la vacunación a lo largo de la vida recomendadas por el Consejo Interterritorial de Salud publicadas en febrero de 2022(100). Como se ha dicho previamente tanto GOLD, los CDC como GesEPOC recomiendan la vacunación frente a la tosferina de los pacientes con EPOC y enfermedades respiratorias(51-53) mientras que la OMS lo hace para los trabajadores sanitarios, siempre que se obtengan elevadas coberturas(101).

Por su parte la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG) recomienda la vacunación sistemática del adulto y adolescente con dosis de recuerdo frente a tétanos, difteria y tosferina (aun cuando no haya recibido componente pertúsico previamente, utilizando preferentemente dTpa frente



a Td como dosis de refuerzo tras una primovacuna completa con una pauta de 2 dosis de dTpa, con un intervalo de 1-10 años entre dosis (tabla 9)(102).

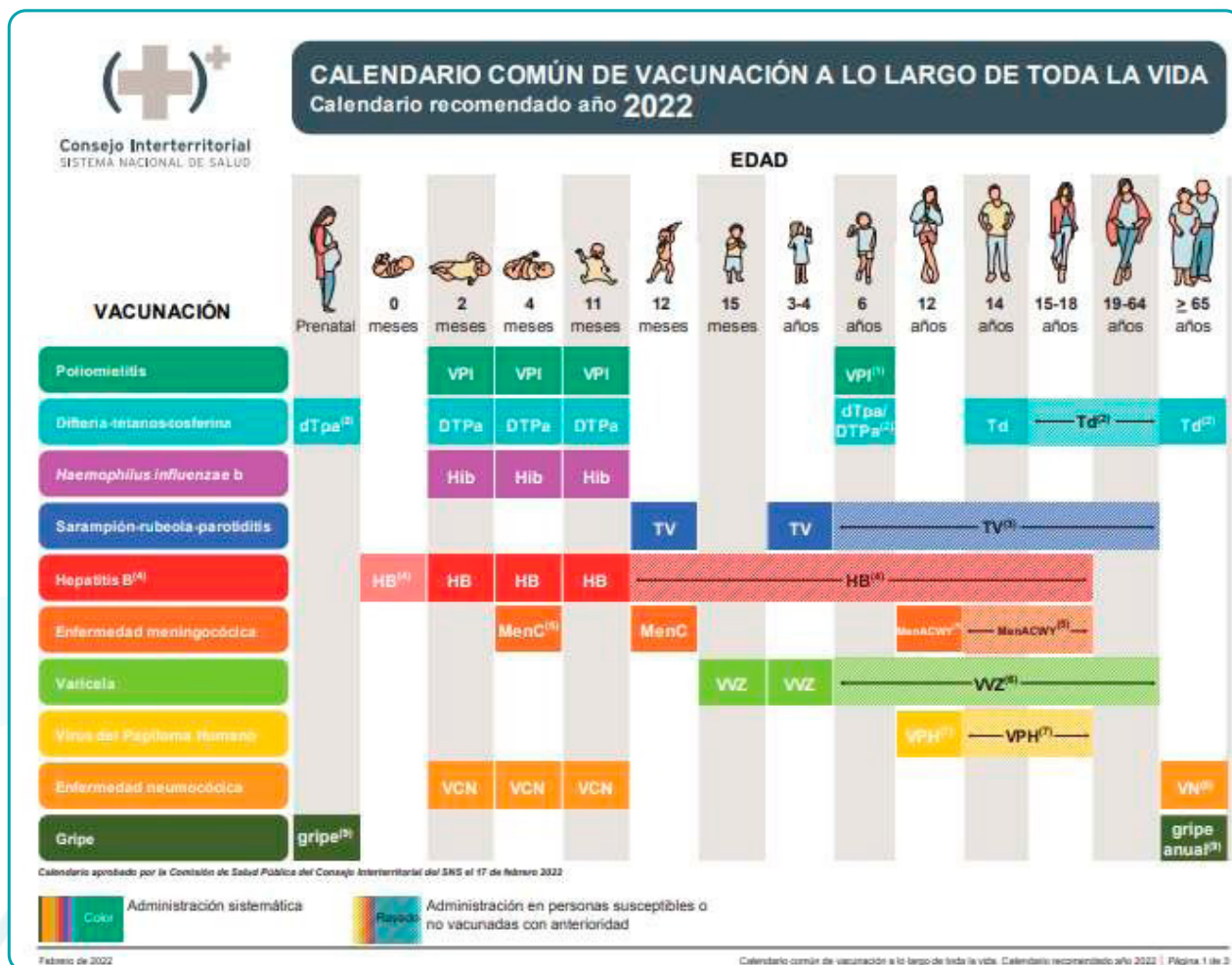


Figura 26.- Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud(100).

Pauta completa de vacunación en el adulto					
Adultos sin vacunación previa	1ª dosis	2ª dosis	3ª dosis	1er recuerdo 4ª dosis	2º recuerdo 5ª dosis
Tipo de vacuna	Td	Td	Td	Td (o dTpa)	Td (o dTpa)
Intervalo de tiempo	Tan pronto como sea posible	Al menos, 1 mes después de la 1.ª dosis	Al menos, 6 meses después de la 2.ª dosis	10 años tras la 3.ª dosis Intervalo mínimo, 1 año	10 años tras la 4.ª dosis Intervalo mínimo, 1 año

Tabla 9.- Pautas recomendadas para las vacunas frente a Difteria y Tétanos (Td) y Difteria, Tétanos y Tosferina(dTpa), SEGG(102).

La composición y características de las vacunas actualmente comercializadas en España (año 2022) que tiene componente de tosferina están recogidas en la página web de la Asociación Española de Pediatría (AEP) y aparecen en la tabla 10(96).



Nombre comercial (laboratorio)	Indicación	Rango de edad recomendado	Composición: Antígenos de la tosferina
Infanrix Hexa® (GSK)	Primovacunación y refuerzo	6 semanas a 36 meses	Toxoide pertúsico: 25 µg Hemaglutinina filamentosa: 25 µg Pertactina: 8 µg
Hexyon® (Sanofi Pasteur)	Primovacunación y refuerzo	6 semanas	Toxoide pertúsico: 25 µg Hemaglutinina filamentosa: 25 µg
Vaxelis® (MSD)	Primovacunación y refuerzo	> 6 semanas; no estudiada en > 15 meses	Toxoide pertúsico 20 µg Hemaglutinina filamentosa 20µg Pertactina 3 µg Fimbrias tipos 2 y 3 5 µg
Infanrix-IPV® (GSK)	Refuerzo	16 meses a 13 años. > 7 años no se aconsejan componentes estándar de difteria y tosferina	Toxoide pertúsico: 25 µg Hemaglutinina filamentosa: 25 µg Pertactina: 8 µg
Tetraxim® (Sanofi Pasteur)	Primovacunación y refuerzo	A partir de los 2 meses	Toxoide pertúsico: 25 µg. Hemaglutinina filamentosa: 25 µg Virus de la polio inactivado propagado en células Vero tipo 1 (cepa Mahoney) 40 unidades de antígeno D tipo 2 (cepa MEF-1) 8 unidades de antígeno D tipo 3 (cepa Saukett) 32 unidades de antígeno D
Boostrix Polio® (GSK)	Refuerzo	A partir de los 3 años	Toxoide pertúsico: 8 µg Hemaglutinina filamentosa: 8 µg Pertactina: 2,5 µg (baja carga antigénica) Virus del polio inactivado propagado en células Vero tipo 1 (cepa Mahoney) 40 unidades de antígeno D tipo 2 (cepa MEF-1) 8 unidades de antígeno D tipo 3 (cepa Saukett) 32 unidades de antígeno D
Boostrix® (GSK)	Refuerzo	A partir de los 4 años	Toxoide pertúsico: 8 µg Hemaglutinina filamentosa: 8 µg Pertactina: 2,5 µg (baja carga antigénica)
Triaxis® (Sanofi Pasteur)	Refuerzo	A partir de los 4 años	Toxoide pertúsico: 2,5 µg Hemaglutinina filamentosa: 5 µg Pertactina: 3 µg Fimbrias tipo 2 y 3: 5 µg (baja carga antigénica)

Tabla 10.- Vacunas que contiene componente para la vacuna de la tosferina comercializadas en España en 2022. Tomada de (96).



La eficacia de las actuales vacunas acelulares de dos o más componentes frente a tosferina en la vacunación del niño (DTPa) se estima en el 85 % para prevenir cuadros típicos de tosferina y en el 71-78 % para prevenir formas leves de la enfermedad.

La vacuna **dTpa** no se debe utilizar en la primovacuna ni en vacunaciones incompletas; sólo está indicada para la revacunación, salvo Boostrix cuya ficha técnica indica que se puede administrar en adultos y adolescentes cuya historia de vacunación sea desconocida o en caso de vacunaciones incompletas. Por tanto, se debe utilizar en los diferentes supuestos:

- Personas con antecedentes de primovacuna completa frente a difteria, tétanos y tosferina: una dosis de recuerdo de vacuna **dTpa** a los 10 años de la última dosis de vacuna dT recibida.
- Personas con historia desconocida o sin antecedente de primovacuna de difteria o tétanos: 1ª y 2ª dosis (dT) y 3ª dosis (dTpa).

Aunque no se conoce la duración de la protección que proporciona la vacuna dTpa, se recomienda seguir la pauta establecida para la revacunación con dT, es decir, un intervalo interdosis de 10 años. En la ficha técnica de Boostrix hay datos de persistencia de la respuesta inmune hasta al menos 10 años.

Por tanto, las vacunas de carga antigénica estándar (Pa), (**DTPa**) están indicadas para las dosis de primovacuna y las de refuerzo hasta los 7 años. Las vacunas hexavalentes han sido autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para ser administradas en menores de 7 años de edad en el caso que no hayan recibido la pauta de vacunación en tiempo (2, 4, 11 meses de edad) o la tengan incompleta de acuerdo con las recomendaciones oficiales. De todas formas, ya a los seis años de edad que es cuando correspondería la cuarta dosis de esta vacuna; se recomienda la vacuna con baja carga antigénica **Tdpa** que sustituye a la DTPa pues la primera es de menor coste y menos efectos secundarios. Además, se recomienda otra dosis de Tdpa en la adolescencia (edad óptima 12 a 14 años).

Actualmente el Ministerio de Sanidad de España considera que los niños que completan su calendario en la adolescencia están correctamente vacunados y no precisan un refuerzo de tétanos hasta los 60-65 años.

En cualquier caso, se recomienda valorar los antecedentes vacunales en la visita del examen de salud previo a la incorporación al trabajo, al igual que se hace con las demás enfermedades ocupacionales prevenibles con vacunas, y en caso de que hayan transcurrido 10 o más años de la última dosis de vacuna dT o T, se administrará una dosis de vacuna **dTpa**. Si el periodo de tiempo es inferior a 10 años, se recomienda posponer su administración hasta que haya transcurrido ese intervalo.

Recientemente se están estudiando nuevas vacunas con nuevos componentes antigénicos, de células enteras con menor potencial de reacciones adversas y con reducción de endotoxina, con adyuvantes más potentes que incrementen las respuestas Th1 y Th17, con adenilatociclasa o con nuevas vías de administración, como el uso de vacunas vivas atenuadas intranasales.

● **Vías de administración e interacciones.**

Las vacunas para la tosferina deben administrarse por vía intramuscular profunda utilizando la parte media y externa del muslo (músculo vasto externo) en menores de dos años y la zona superior externa del brazo (músculo deltoides) en mayores de 2 años (96).

Las vacunas Tdpa (Boostrix®, Boostrix polio® y Triaxis®) pueden también administrarse de forma simultánea con otras vacunas o inmunoglobulinas en lugares anatómicos diferentes.

Las vacunas combinadas hexavalentes pueden administrarse a la vez o con cualquier intervalo respecto de otras vacunas inactivadas o atenuadas, siempre que se administren también en lugares anatómicos diferentes y con jeringas y agujas distintas.

Con la vacuna frente al meningococo B: 4CMenB (Bexsero®) se podría administrar el mismo día, pero se prefiere separarlas 15 días en los menores de 18 meses para que no haya aumento de reactividad. Se ha observado un aumento de la tasa de reacciones febriles, especialmente en la 4ª dosis cuando se administran simultáneamente Infanrix Hexa® y Prevenar 13®.



No han de observarse precauciones especiales por riesgo de interferencia con otros productos biológicos (inmunoglobulinas, sangre, etc.) o fármacos, con la excepción de los tratamientos inmunosupresores que pueden impedir alcanzar una respuesta adecuada.

● Precauciones y contraindicaciones

Con la vacuna DTPa las contraindicaciones vienen determinadas por una **reacción alérgica grave** a un componente vacunal después de una dosis previa de vacuna.

También la **encefalopatía** no originada por otra causa identificable que se manifiesta en los siete días siguientes a la administración de una dosis de vacuna DTPe (componente pertúsico con células enteras), DTPa o dTpa, sería motivo de contraindicación.

Finalmente, la **anafilaxia** tras una dosis anterior de vacuna DTPe, DTPa o dTpa, y enfermedad neurológica progresiva, inestable o predisponente a convulsiones.

Se puede reconsiderar poner una dosis posterior en los siguientes casos (contraindicaciones relativas):

1. Convulsiones con o sin fiebre, aparecidas durante los tres días posteriores a la vacunación.
2. Irritabilidad o llanto intenso y persistente durante los tres días posteriores y con una duración de más de 3 horas en dos días.
3. Estado de colapso o shock-like (episodio de hipotonía e hiporrespuesta) durante las 48 horas posteriores.
4. Fiebre $>40.5^{\circ}\text{C}$, no explicada por otro motivo durante las 48 horas posteriores.

Hay que tener precauciones en

- Síndrome de Guillain-Barré aparecido en las seis semanas posteriores a una vacuna que contuviera toxoide tetánico.
- Enfermedad neurológica progresiva no controlada como son la encefalopatía progresiva y la epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico no estacionario de causa desconocida. En estos casos se recomienda retrasar la vacunación frente a la tosferina hasta la estabilización del proceso. No existen evidencias que apoyen la relación entre la vacuna de la tosferina acelular y la generación de un daño neurológico añadido. En estos casos debería plantearse la opción de vacunar con preparados que contengan antígenos de *B. pertussis*, por presentar un balance riesgo/beneficio favorable.
- Enfermedad aguda moderada o severa. Aquellas personas pendientes de vacunación con dTpa que tienen enfermedad aguda deben ser vacunadas en cuanto mejore su cuadro clínico.
- La reactogenicidad de las vacunas **dTpa** es similar a la observada con la vacuna dT, cualquiera que sea el número de sus componentes (103). El dolor en el lugar de la inyección es el síntoma más frecuente, pero sólo se valoró como importante en el 3 % de los casos, seguido del eritema (32 %) y de la inflamación local (28 %). No se han descrito efectos adversos graves.

● Vacunación de la tosferina en el adulto.

Actualmente, en el calendario para vacunas sistemáticas del Ministerio de Sanidad de España no está contemplada la vacunación para la tosferina en el adulto y solo se recomienda la vacunación a los 65 años con la vacuna de tétanos y difteria (Td) (100).

En cualquier caso es recomendable verificar el estado de vacunación previo antes de iniciar o completar una pauta de primovacuna con Td. El contacto con los servicios sanitarios, incluyendo los de prevención de riesgos laborales, se utilizará para revisar el estado de vacunación y, en caso necesario, se vacunará con Td hasta completar 5 dosis. Se administrará una dosis de Td en torno a los 65 años a las personas que recibieron 5 dosis durante la infancia y la adolescencia.



Sin embargo, la vacunación antipertussis en el adulto se puede plantear desde tres estrategias distintas.

- Inmunización universal de todos los adultos para disminuir los casos en este grupo de edad y aumentar la inmunidad de grupo.
- Inmunización de los adultos que están en contacto con niños pequeños (padres y otros miembros de la familia), con el objetivo de evitar o reducir la transmisión a los lactantes que aún no han completado la vacunación.
- Inmunización del personal sanitario y de los cuidadores de guarderías con el objetivo de reducir el riesgo de adquisición y transmisión ocupacional de la tos ferina.

La adopción de una u otra estrategia debe basarse en la situación epidemiológica de cada país o zona geográfica, de las coberturas vacunales alcanzadas en la edad pediátrica y de los resultados de los estudios de eficiencia.

En el caso de la estrategia de vacunación de todos los adultos **debería sustituirse la dosis de recuerdo de tétanos y difteria (Td) cada 10 años por la vacuna dTpa**. Es de suponer que de esta forma posiblemente se obtendrían bajas coberturas vacunales y su impacto en la epidemiología de la tosferina sería bajo. Solo coberturas mayores del 85% tendría un impacto significativo en la aparición de la enfermedad en los lactantes.

Mediante la vacunación de todos los profesionales de la salud, especialmente aquellos en contacto directo con niños pequeños se puede conseguir una protección indirecta frente a la tosferina. Deberían vacunarse, al menos: ginecólogos, pediatras, matronas, personal sanitario de las unidades de cuidados intensivos pediátricas, de las de pediatría y de las de obstetricia, así como de los cuidadores de guarderías.

La tosferina no es solo una enfermedad de niños. La introducción de la vacuna a mitad del siglo pasado llevó a una disminución significativa de los casos que se ha visto interrumpida en los últimos años. Así en Italia entre 2008 y 2017 estos se triplicaron(104). Esta resurgencia se puede deber a diferentes factores (tabla 11)(89). La inmunidad adquirida bien por la infección o la vacunación no es duradera. Se estima que la protección tras la infección puede alcanzar entre los 3 a 30 años, mientras que la adquirida a través de las wP es de 5-14 y la de las aP se encontraría entre los 4-7 años(12). Esta escasa duración se ha relacionado con la aparición de brotes entre los 7-10 años y ha conducido a un cambio en los calendarios de vacunación. Así mismo, las vacunas aP protegen de la infección pero no tanto de la colonización y transmisión de la BP lo que cuestiona la protección de rebaño(105). Otro aspecto a considerar es la aparición de nuevas cepas, deficientes en PRN que pueden eludir parcialmente la acción de las vacunas.

Aunque el TP es el mayor inmunógeno, estas BP sin PRN llegan a superar el 85% de las cepas en Estados Unidos o el 55% en Italia(106). El uso masivo de azitromicina fuera de indicaciones es otra de las amenazas. Como se ha comentado previamente casi el 50% de las cepas de BP cultivadas en China son resistentes a este macrólido(85).

1. Fallos de las estrategias de prevención y de las vacunas
 - Disminución de la inmunidad vacunal con el tiempo
 - Ausencia de efecto *booster* de la infección natural
 - Menor efectividad de las vacunas acelulares
 - Cambios genéticos en *B. pertussis*
2. Mayor concienciación de las enfermedades por parte de los clínicos
3. Pruebas diagnósticas más sensibles y rápidas (PCR)
4. Mayor declaración y mejor vigilancia epidemiológica

Tabla 11.- Causas de la reemergencia de la tosferina en el siglo XXI.
Modificada de Moraga(89).



Es por ello que se deben establecer nuevas estrategias, sin olvidar las ya presentes en la práctica clínica que se resumen en la tabla 12(89).

1. **Vacunación sistemática del adolescente**
2. **Vacunación sistemática del adulto**
3. **Estrategia del nido:**
 - a. **Contactos domiciliarios: convivientes**
 - familiares
 - no familiares
 - b. **Estrategia ampliada: grupos de riesgo ocupacional en**
 - hospitales y centros de salud
 - guarderías
 - centros infantiles
4. **Vacunación de la embarazada**
5. **Vacunación a grupos de riesgo: pacientes con EPOC y asma(2)**
6. **Otras estrategias**
 - a. **Puerperio inmediato**
 - b. **Neonatal**
 - c. **Lactante: pauta precoz y acelerada**

Tabla 12.- Nuevas estrategias de vacunación frente a la tosferina en el siglo XXI. Modificada de Moraga(2,89,107,108).

● Bibliografía

1. Jenkins VA, Savic M, Kandeil W. Pertussis in High Risk Groups: An Overview of the Past Quarter Century. *Hum Vaccines Immunother.* 1 de noviembre de 2020;16(11):2609-17.
2. Villar-Álvarez F, González-Barcala FJ, Bernal-González PJ. Pertussis Vaccine in COPD and Asthma: An Old Acquaintance Is Back. *Open Respir Arch.* diciembre de 2021;S2659663621000722.
3. Kandeil W, Atanasov P, Avramioti D, Fu J, Demartean N, Li X. The burden of pertussis in older adults: what is the role of vaccination? A systematic literature review. *Expert Rev Vaccines.* 4 de mayo de 2019;18(5):439-55.
4. Campins-Martí, Moraga Llop F. Vacunación frente la tos ferina en el adolescente y el adulto. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2008;26(Supl 1):12-9.
5. World Health Organization. Pertussis reported cases and incidence [Internet]. [citado 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://immunizationdata.who.int/pages/incidence/PERTUSSIS.html?CODE=-Global&YEAR=>
6. Liang Y, Salim AM, Wu W, Kilgore PE. Chao Yuanfang: Imperial Physician of the Sui Dynasty and an Early Pertussis Observer? *Open Forum Infect Dis.* 1 de enero de 2016;3(1):ofw017.
7. Sajadi MM, Aslanabadi A, Shad K, Khalili M, Ghabili K. The "100 Days Cough" Was Not Originally Whooping Cough. *Open Forum Infect Dis.* 1 de abril de 2016;3(2):ofw069.
8. GUILLAUME de BAILLOU (1538-1616) CLINICIAN AND EPIDEMIOLOGIST. *JAMA J Am Med Assoc.* 14 de marzo de 1966;195(11):957.
9. Aslanabadi A, Ghabili K, Shad K, Khalili M, Sajadi MM. Emergence of whooping cough: notes from three early epidemics in Persia. *Lancet Infect Dis.* diciembre de 2015;15(12):1480-4.



10. Ledermann D. W. Breve historia de la *Bordetella pertussis*, una elusiva damisela. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2004 [citado 18 de enero de 2022];21(3). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182004000300018&lng=en&nrm=iso&tlng=en
11. Botero D, Gabrieli M, Aispuro PM, Regidor V, Hozbor D. Pertussis, historia, hechos y situación actual. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam*. 2019;53(3):343-52.
12. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev*. julio de 2016;29(3):449-86.
13. Kendrick PL. Use of Alum-Treated Pertussis Vaccine, and of Alum-Precipitated Combined Pertussis Vaccine and Diphtheria Toxoid, for Active Immunization. *Am J Public Health Nations Health*. junio de 1942;32(6):615-26.
14. Gregg KA, Merkel TJ. Pertussis Toxin: A Key Component in Pertussis Vaccines? *Toxins*. 21 de septiembre de 2019;11(10):557.
15. Sizaire V, Garrido-Esteba M, Masa-Calles J, Martínez de Aragón MV. Increase of pertussis incidence in 2010 to 2012 after 12 years of low circulation in Spain. *Eurosurveillance* [Internet]. 14 de agosto de 2014 [citado 2 de septiembre de 2022];19(32). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2014.19.32.20875>
16. Sato Y, Sato H. Development of Acellular Pertussis Vaccines. *Biologicals*. junio de 1999;27(2):61-9.
17. Zlamy M. Rediscovering Pertussis. *Front Pediatr* [Internet]. 8 de junio de 2016 [citado 1 de abril de 2021];4. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fped.2016.00052/abstract>
18. Manzanares S, Lafuente S, Martí M, Simon P, Gorrindo P, Caylà JA. Evolución de la incidencia de tos ferina en la ciudad de Barcelona entre 1999 y 2011. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. marzo de 2013;31(3):156-8.
19. Montesdeoca Melián A. Tosferina. *Pediatría Integral*. 2018;XXII(6):254-63.
20. Hoffman CL, Gonyar LA, Zacca F, Sisti F, Fernandez J, Wong T, et al. *Bordetella pertussis* Can Be Motile and Express Flagellum-Like Structures. Parkhill J, editor. *mBio* [Internet]. 25 de junio de 2019 [citado 10 de octubre de 2021];10(3). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.00787-19>
21. Clemente Moragón A. Papel de la toxina Pertussis y adenilato ciclasa en la prevalencia intracelular de *Bordetella Pertussis* y desarrollo de nuevas vacunas [Internet]. [Madrid]: Facultad de Farmacia. Universidad Complutense; 2017 [citado 12 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/55682/1/AGUSTIN%20CLEMENTE%20MORAGON.pdf>
22. Rúa-Correa AF, Arias-Bolívar JL, Orozco-Yepes PA, Pinto-Mejía J, Sánchez IP. Tosferina: una mirada epidemiológica, clínica y del laboratorio. *Med Lab*. 1 de mayo de 2016;22(5-6):211-38.
23. Nieves DJ, Heining U. *Bordetella pertussis*. En: Scheld WM, Hughes JM, Whitley RJ, editores. *Emerging Infections 10* [Internet]. Washington, DC, USA: ASM Press; 2016 [citado 14 de marzo de 2021]. p. 311-39. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1128/9781555819453.ch17>
24. Mazengia E, Silva EA, Peppe JA, Timperi R, George H. Recovery of *Bordetella holmesii* from Patients with Pertussis-Like Symptoms: Use of Pulsed-Field Gel Electrophoresis To Characterize Circulating Strains. *J Clin Microbiol*. junio de 2000;38(6):2330-3.
25. Melvin JA, Scheller EV, Miller JF, Cotter PA. *Bordetella pertussis* pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol*. abril de 2014;12(4):274-88.
26. Tartof SY, Gounder P, Weiss D, Lee L, Cassidy PK, Clark TA, et al. *Bordetella holmesii* Bacteremia Cases in the United States, April 2010-January 2011. *Clin Infect Dis*. 15 de enero de 2014;58(2):e39-43.
27. Weyant RS, Hollis DG, Weaver RE, Amin MF, Steigerwalt AG, O'Connor SP, et al. *Bordetella holmesii* sp. nov., a new gram-negative species associated with septicemia. *J Clin Microbiol*. enero de 1995;33(1):1-7.



28. Ravassi MJ. Coqueluche, aspectos clínicos en Pediatría [Internet]. 6o Congreso Argentino de Pediatría General Ambulatoria; 2014 nov [citado 4 de junio de 2022]; Buenos Aires. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/congresos_2014/Ambulatoria/Viernes/Ravassi_aspectos.pdf
29. Guiso N, Maakaroun Z. Coqueluche. *Rev Mal Respir Actual*. noviembre de 2020;12:A11-3.
30. Munoz JJ, Arai H, Bergman RK, Sadowski PL. Biological activities of crystalline pertussigen from *Bordetella pertussis*. *Infect Immun*. septiembre de 1981;33(3):820-6.
31. Locht C, Antoine R. The History of Pertussis Toxin. *Toxins*. 5 de septiembre de 2021;13(9):623.
32. Pescador Vargas b., Roa CULma L.A. Pertussis: enfermedad reemergente. *Rev Med*. 2017;25(2):78-95.
33. Higgs R, Higgins SC, Ross PJ, Mills KHG. Immunity to the respiratory pathogen *Bordetella pertussis*. *Mucosal Immunol*. septiembre de 2012;5(5):485-500.
34. Belcher T, Dubois V, Rivera-Millot A, Locht C, Jacob-Dubuisson F. Pathogenicity and virulence of *Bordetella pertussis* and its adaptation to its strictly human host. *Virulence*. 31 de diciembre de 2021;12(1):2608-32.
35. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and Rates of Adverse Reactions Associated with DTP and DT Immunizations in Infants and Children. *Pediatrics*. 1 de noviembre de 1981;68(5):650-60.
36. Daniels HL, Sabella C. *Bordetella pertussis*. *Pediatrics in Review*. 2018;39(5):247-57.
37. Machado MB, Passos SD. SEVERE PERTUSSIS IN CHILDHOOD: UPDATE AND CONTROVERSY - SYSTEMATIC REVIEW. *Rev Paul Pediatr*. septiembre de 2019;37(3):351-62.
38. Solans L, Locht C. The Role of Mucosal Immunity in Pertussis. *Front Immunol*. 14 de enero de 2019;9:3068.
39. Esposito S, Principi N. Prevention of pertussis: An unresolved problem. *Hum Vaccines Immunother*. 3 de octubre de 2018;14(10):2452-9.
40. Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RCW. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. septiembre de 2017;17(9):974-80.
41. Pertussis vaccines: WHO position paper [Internet]. 2010 [citado 1 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/immunization/documents/PP_Pertussis_oct2010_ES.pdf?ua=1
42. Moreno Pérez D., Baquero Artigao F., Rodrigo Gonzale de Liria C., Cilleruelo Ortega M.J. Tos ferina. En: *Protocolos diagnóstico- terapéuticos de la AEP. Infectología pediátrica* [Internet]. 3a edición. 2011 [citado 5 de abril de 2021]. p. 95-102. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tosferina.pdf>
43. Moreno Pérez F, Baquero Artigao F, Rodrigo Gonzalo de Liria C, Cilleruelo Ortega M.J. Tos ferina. *Protocolos diagnóstico- terapéuticos de la AEP. Infectología Pediátrica* [Internet]. 3a. Ergon; 2011 [citado 15 de abril de 2021]. 95-102 p. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tosferina.pdf>
44. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. INFORME EPIDEMIOLÓGICO SOBRE LA SITUACIÓN DE LA TOS FERINA EN ESPAÑA, 2005-2020 [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/TOSFERINA/Informe_Tosferina_2005-2020_Julio.2022.pdf
45. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant Pertussis: Who Was the Source? *Pediatr Infect Dis J*. noviembre de 2004;23(11):985-9.
46. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



47. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. RESULTADOS DE LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS ENFERMEDADES TRANSMISIBLES. INFORME ANUAL. AÑOS 2017-2018 [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE_Informe_anual_2017-2018.pdf
48. Fernández-Cano MI, Armadans-Gil L, Álvarez-Bartolomé M, Rodrigo-Pendás JÁ, Campins-Martí M. Hospitalización por tos ferina en España (1997-2011). *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. diciembre de 2014;32(10):638-42.
49. Aris E, Harrington L, Bhavsar A, Simeone JC, Ramond A, Papi A, et al. Burden of Pertussis in COPD: A Retrospective Database Study in England. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 4 de marzo de 2021;18(2):157-69.
50. Blasi F, Bonanni P, Braido F, Gabutti G, Marchetti F, Centanni S. The unmet need for pertussis prevention in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Italian context. *Hum Vaccines Immunother*. 1 de febrero de 2020;16(2):340-8.
51. GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE [Internet]. 2022 [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2022/01/Guias-GOLD2022_XXXXXv2_ES-Pocket.pdf
52. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. marzo de 2021;S0300289621001034.
53. Centers for Disease Control and Prevention, Centers for Disease Control and Prevention. Lung Disease including Asthma and Adult Vaccination [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/lung-disease.html>
54. Evolución de la tosferina. Centros para el control y la prevención de las enfermedades. [Internet]. [citado 5 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pertussis/about/signs-symptoms-sp.html>
55. Bhatti MM, Rucinski SL, Schwab JJ, Cole NC, Gebrehiwot SA, Patel R. Eight-Year Review of Bordetella pertussis Testing Reveals Seasonal Pattern in the United States. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 29 de noviembre de 2015;piv079.
56. Decker MD, Edwards KM. Pertussis (Whooping Cough). *J Infect Dis*. 30 de septiembre de 2021;224(Supplement_4):S310-20.
57. Cherry JD, Tan T, Wirsing von König CH, Forsyth KD, Thisyakorn U, Greenberg D, et al. Clinical Definitions of Pertussis: Summary of a Global Pertussis Initiative Roundtable Meeting, February 2011. *Clin Infect Dis*. 15 de junio de 2012;54(12):1756-64.
58. Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical Findings in Bordetella pertussis Infections: Results of a Prospective Multicenter Surveillance Study. *Pediatrics*. 1 de diciembre de 1997;100(6):e10-e10.
59. Chan MH, Ma L, Sidelinger D, Bethel L, Yen J, Inveiss A, et al. The California Pertussis Epidemic 2010: A Review of 986 Pediatric Case Reports From San Diego County. *J Pediatr Infect Dis Soc*. marzo de 2012;1(1):47-54.
60. Grande Tejada A.M. Actualización en tosferina. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016;25(Supl):41-6.
61. Moreno Pérez D., Baquero Artigao F., Rodrigo C. Tos ferina: tratamiento y prevención. *Pediatr Contin*. 2008;6(1):45-9.
62. Rodríguez Arranz C, Blasco Alberdi M. Diagnóstico de tos ferina en consultas de Pediatría de Atención Primaria. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2016;9(4):179-83.
63. Gilberg S, Njamkepo E, du Châtelet IP, Partouche H, Gueirard P, Ghasarossian C, et al. Evidence of Bordetella pertussis Infection in Adults Presenting with Persistent Cough in a French Area with Very High Whole-Cell Vaccine Coverage. *J Infect Dis*. agosto de 2002;186(3):415-8.



64. Hewlett EL, Edwards KM. Pertussis – Not Just for Kids. *N Engl J Med*. 24 de marzo de 2005;352(12):1215-22.
65. Maertens K, Edwards K, Leuridan EE. Pertussis. En: *Maternal Immunization* [Internet]. Elsevier; 2020 [citado 14 de marzo de 2021]. p. 169-90. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128145821000097>
66. von König CW, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*. diciembre de 2002;2(12):744-50.
67. González-Barcala FJ, Villar-Álvarez F, Martínón-Torres F. Tosferina en el adulto: el enemigo visible. *Arch Bronconeumol*. junio de 2021;S0300289621001927.
68. Wang C, Zhang H, Zhang Y, Xu L, Miao M, Yang H, et al. Analysis of clinical characteristics of severe pertussis in infants and children: a retrospective study. *BMC Pediatr*. diciembre de 2021;21(1):65.
69. Center for Disease Control and Prevention. Pertussis. Complications [Internet]. [citado 5 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pertussis/about/complications.html>
70. Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R, et al. Critical Pertussis Illness in Children: A Multicenter Prospective Cohort Study*. *Pediatr Crit Care Med*. mayo de 2013;14(4):356-65.
71. Wu XY, gan chuan. The Role of Hyperleukocytosis in Predicting the Severity of Pertussis [Internet]. In *Review*; 2020 dic [citado 5 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-132275/v1>
72. Washington State Department Health. Reporting and Surveillance Guidelines, Pertussis [Internet]. [citado 5 de junio de 2022]. Disponible en: <https://doh.wa.gov/sites/default/files/legacy/Documents/5100/420-066-Guideline-Pertussis.pdf>
73. Ministerio de Ciencia e Innovación. Protocolo de Vigilancia de tos ferina [Internet]. [citado 5 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/TOSFERINA/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Tos%20Ferina.pdf>
74. Gopal Krishnan S, Fun WH, Ramadras MD, Yunus R, Lye YF, Sararaks S. Pertussis clinical case definition: Time for change in developing countries? *Cartelle Gestal M*, editor. *PLOS ONE*. 10 de julio de 2019;14(7):e0219534.
75. Baraza Ramos N., Sánchez Blázquez P. Recogida de muestras para el estudio de la tos ferina. *AMF*. 2020;16(8):470-2.
76. Hernes SS, Quarsten H, Hagen E, Lyngroth AL, Pripp AH, Bjorvatn B, et al. Swabbing for respiratory viral infections in older patients: a comparison of rayon and nylon flocked swabs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. febrero de 2011;30(2):159-65.
77. Grupo de expertos en vacunación contra tos ferina. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por *Bordetella pertussis*. *Salud Pública México*. 2011;53(1):57-65.
78. Heining U. Pertussis-like illness is not the same as pertussis. *J Pediatr (Rio J)*. septiembre de 2021;97(5):471-2.
79. Ebell MH, Marchello C, Callahan M. Clinical Diagnosis of *Bordetella Pertussis* Infection: A Systematic Review. *J Am Board Fam Med*. mayo de 2017;30(3):308-19.
80. Buck PO, Meyers JL, Gordon LD, Parikh R, Kurosky SK, Davis KL. Economic burden of diagnosed pertussis among individuals with asthma or chronic obstructive pulmonary disease in the USA: an analysis of administrative claims. *Epidemiol Infect*. julio de 2017;145(10):2109-21.
81. Karki S, McIntyre P, Newall AT, MacIntyre CR, Banks E, Liu B. Risk factors for pertussis hospitalizations in Australians aged 45 years and over: A population based nested case-control study. *Vaccine*. 13 de octubre de 2015;33(42):5647-53.



82. von König CHW. Use of Antibiotics in the Prevention and Treatment of Pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. mayo de 2005;24(5):S66- 8.
83. Trollfors B. Effect of erythromycin and amoxycillin on *Bordetella pertussis* in the nasopharynx. *Infection*. 1978;6(5):228-30.
84. Lozada LE, Royall MJ, Nylund CM, Eberly MD. Development of Pyloric Stenosis After a 4-Day Course of Oral Erythromycin: *Pediatr Emerg Care*. abril de 2013;29(4):498-9.
85. Feng Y, Chiu CH, Heininger U, Hozbor DF, Tan TQ, von König CHW. Emerging macrolide resistance in *Bordetella pertussis* in mainland China: Findings and warning from the global pertussis initiative. *Lancet Reg Health - West Pac*. marzo de 2021;8:100098.
86. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII, Ministerio de Sanidad, consumo y Bienestar Social. Tasa de incidencia de tosferina y cobertura con la serie primaria de vacunación con DTP/DTPa, España 1982 a 2018 [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/Enfermedades-Transmisibles/Documents/archivos%20A-Z/TOSFERINA/Gr%C3%A1fico_%20tosferina_2019.pdf
87. Center for Disease Control and Prevention. Vacuna contra la tosferina [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pertussis/vaccines-sp.html>
88. Fullen AR, Yount KS, Dubey P, Deora R. Whoop! There it is: The surprising resurgence of pertussis. Silverman N, editor. *PLOS Pathog*. 23 de julio de 2020;16(7):e1008625.
89. Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. Vacuna de la tos ferina. Reemergencia de la enfermedad y nuevas estrategias de vacunación. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. marzo de 2015;33(3):190-6.
90. González-López JJ, Álvarez Aldeán J, Álvarez García FJ, Campins M, Garcés-Sánchez M, Gil-Prieto R, et al. Epidemiology, prevention and control of pertussis in Spain: New vaccination strategies for lifelong protection. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. junio de 2021;S0213005X21001853.
91. Sandmann F, Jit M, Andrews N, Buckley HL, Campbell H, Ribeiro S, et al. Evaluating the impact of a continued maternal pertussis immunisation programme in England: A modelling study and cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. julio de 2021;39(32):4500- 9.
92. Forsyth K, Plotkin S, Tan T, Wirsing von König CH. Strategies to Decrease Pertussis Transmission to Infants. *Pediatrics*. 1 de junio de 2015;135(6):e1475-82.
93. Fernández-Cano MI, Espada-Trespalacios X, Reyes-Lacalle A, Manresa Domínguez JM, Armadans-Gil L, Campins-Martí M, et al. Cobertura vacunal frente a tos ferina en gestantes de Cataluña en el primer año de implantación del programa de inmunización. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. noviembre de 2017;35(9):550-5.
94. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 22 de febrero de 2013;62(7):131-5.
95. Dewan KK, Linz B, DeRocco SE, Harvill ET. Acellular Pertussis Vaccine Components: Today and Tomorrow. *Vaccines*. 13 de mayo de 2020;8(2):217.
96. Asociación Española de Pediatría. Comité asesor de vacunas. MANUAL DE VACUNAS EN LÍNEA DE LA AEP [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-39#:~:text=Para%20su%20aplicaci%C3%B3n%20en%20las,la%20DTPa%20y%20la%20Tdpa>.
97. Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Arístegui-Fernández J, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos ferina. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. abril de 2013;31(4):240-53.



98. Fulton TR, Phadke VK, Orenstein WA, Hinman AR, Johnson WD, Omer SB. Protective Effect of Contemporary Pertussis Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de mayo de 2016;62(9):1100-10.
99. Thierry-Carstensen B, Jordan K, Uhlving HH, Dalby T, Sørensen C, Jensen AM, et al. A randomised, double-blind, non-inferiority clinical trial on the safety and immunogenicity of a tetanus, diphtheria and monocomponent acellular pertussis (Tdap) vaccine in comparison to a tetanus and diphtheria (Td) vaccine when given as booster vaccinations to healthy adults. *Vaccine.* 10 de agosto de 2012;30(37):5464-71.
100. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD. Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf
101. Pertussis vaccines: WHO position paper - September 2015. *Releve Epidemiol Hebd.* 28 de agosto de 2015;90(35):433-58.
102. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Recomendaciones de vacunación para adultos y mayores, 2019-2020. 2019.
103. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine.* 16 de mayo de 2003;21(17-18):2003-14.
104. Marchi S, Montomoli E, Remarque EJ, Monteverde Spencer GT, Azzarello A, Viviani S, et al. Pertussis over two decades: seroepidemiological study in a large population of the Siena Province, Tuscany Region, Central Italy. *BMJ Open.* octubre de 2019;9(10):e032987.
105. Holubová J, Staněk O, Brázdilová L, Mašín J, Bumba L, Gorringer AR, et al. Acellular Pertussis Vaccine Inhibits Bordetella pertussis Clearance from the Nasal Mucosa of Mice. *Vaccines.* 19 de noviembre de 2020;8(4):695.
106. Ma L, Caulfield A, Dewan KK, Harvill ET. Pertactin-Deficient Bordetella pertussis, Vaccine-Driven Evolution, and Reemergence of Pertussis. *Emerg Infect Dis.* junio de 2021;27(6):1561-6.
107. Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, et al. Actualización 2021 de la guía española de la epoc (gesepoc). *Diagnóstico y tratamiento del síndrome de agudización de la epoc.* *Arch Bronconeumol.* mayo de 2021;S0300289621001666.
108. Global Initiative for Chronic Obstructive Disease. Pocket Guide to COPD diagnosis, management and prevention [Internet]. 2017 [citado 16 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>





Vacuna de la GRIPE y EPOC

Eva Trillo Calvo

Médica de Familia. Centro de Salud Belchite (Zaragoza) Grupo de Respiratorio de SEMERGEN

● Introducción

Hasta la llegada de la pandemia por la COVID-19 (enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2), la gripe representaba uno de los problemas más importantes de salud pública. Esta infección supone una importante carga en términos de hospitalizaciones y fallecimientos.

Se calcula que las epidemias anuales causan en todo el mundo de unos 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave y unas 250.000 a 500.000 muertes, principalmente en personas mayores de 65 años(1), siendo la vacunación la medida de elección para prevenir la gripe estacional.

Enfermedades crónicas como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) son muy prevalentes entre la población mayor de 65 años en nuestro país(2), lo que contribuye a un aumento de la complejidad en este grupo poblacional, afectando a la progresión de la enfermedad y la frecuencia de exacerbaciones(3).

En pacientes con EPOC, la infección por virus respiratorios como es el caso de la gripe se asocia a una disminución acelerada de la función pulmonar, independientemente del tabaquismo, la frecuencia de exacerbaciones o la carga bacteriana de las vías respiratorias inferiores(4). Por tanto, existe un exceso de morbilidad y mortalidad por la infección de gripe en pacientes con EPOC, afectando a la progresión de la enfermedad, independientemente de la edad(5).

De hecho, entre un 15 y un 64% de las exacerbaciones de la EPOC están asociadas con infecciones respiratorias de origen vírico, observando que las tasas de hospitalización por exacerbaciones agudas de EPOC son más altas en la temporada gripal que en la temporada sin gripe(6).

Las medidas preventivas adoptadas frente a la reciente pandemia por la COVID-19 parecen haber originado una reducción de la actividad gripal en esta temporada 2020/21 en comparación con años previos(7). Sin embargo, no debemos olvidar que la manera más efectiva de proteger a nuestros pacientes con EPOC es mediante la vacunación anual antigripal(8).

● Indicaciones de vacunación

La vacunación antigripal tiene como objetivo reducir la mortalidad y morbilidad asociada a la gripe y el impacto de la enfermedad en la comunidad. Por ello, en términos generales es dirigida a proteger a las personas con un mayor riesgo de presentar complicaciones en caso de padecer la gripe como son los pacientes con EPOC(1).

Por tanto, deberán recibir la vacuna frente a la gripe todas las personas de 65 años de edad o más independientemente del estado de salud, y todas las personas con enfermedades crónicas (con o sin inmunodepresión) independientemente de la edad; igualmente, las embarazadas durante la epidemia gripal y los profesionales sanitarios y convivientes de las personas de riesgo(1).

● Composición de la vacuna antigripal

En el mes de febrero de cada año, la OMS publica la composición de la vacuna para su utilización en el hemisferio norte.

Las vacunas trivalentes de la pasada temporada 2021-2022 contenían los siguientes componentes(1):



Las producidas a partir de huevos embrionados y vacunas vivas atenuadas;

- cepa análoga a A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09
- cepa análoga a A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)
- Cepa análoga a B/Washington/02/2019 (linaje B/Victoria).

Las producidas a partir de cultivos celulares;

- cepa análoga a A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09
- cepa análoga a A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)
- cepa análoga a B/Washington/02/2019 (linaje B/Victoria).

Las vacunas tetravalentes contenían, además de las anteriores, una cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata/16/88).

La propuesta para la temporada 2022-2023 se resume en la figura 1(9)

Vacunas antigripales tetravalentes	Vacunas basadas en cultivos en huevo	Vacunas basadas en cultivos celulares o recombinantes	Vacunas antigripales trivalentes
	A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 A/Darwin/9/2021 (H3N2) • Temporada 2021-22: A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)	A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09 A/Darwin/6/2021 (H3N2) • Temporada 2021-22: A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)	
	B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata)	B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata)	

<https://vacunasae.org/>, 3 de marzo de 2022 • @CAV_AEP

Figura 1.- Composición de las vacunas antigripales, temporada 2022-2023(9).

• Tipo de vacunas antigripales

Las vacunas de la gripe se clasifican de manera general en 2 grandes grupos: vacunas de virus inactivados (VVI) y de virus vivos atenuados (VVA). La mayoría de las vacunas que se emplean en los países europeos con programas específicos de vacunación, incluida España, utilizan vacunas inactivadas en cualquiera de sus formulaciones: virus enteros, fraccionados o vacunas de subunidades.

La tabla 1 resume las principales características de las vacunas disponibles en España, según sus fichas técnicas(10). Los detalles completos de cada vacuna pueden obtenerse de la Agencia Europea, EMEA, o de la Agencia Española del Medicamento, AEMPS (www.aemps.gob.es).



Nombre (Laboratorio)	Composición	Indicación	Pauta vacunal	Contraindicaciones
FLUARIX TETRA (GSK) ^w	Antígenos cultivados en huevos de gallina embrionados de pollos sanos. 15 µg de hemaglutinina por dosis de 0,5mL	≥ 6 meses	1 dosis anual 0,5 ml. En niños < 9 años que no han sido previamente vacunados, debe administrarse una segunda dosis tras un intervalo mínimo de 4 semanas.	Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
EFLUELDA (SANOFI PASTEUR)	Virus fraccionados, inactivados): 60 µg HA/cepa Cultivados en huevos embrionados de gallina	≥ 60 años	1 dosis 0,7 ml	Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes o a cualquier componente que pueda estar presente en cantidades trazas.
FLUAD TETRA (SEQUIRUS)	Antígeno de superficie, inactivado, adyuvada con MF59C. Propagadas en huevos embrionados de gallina 15 µg de hemaglutinina por dosis de 0,5mL	≥ 65 años	1 dosis 0,5 ml	Hipersensibilidad al principio activo, a adyuvante, a excipientes, o trazas.
FLUCELVAX TETRA (SEQUIRUS)	Cepas propagadas en células Madin Darby Canine Kidney (MDCK) (se trata de un cultivo celular especial en el que crece el virus de la gripe). 15 µg de hemaglutinina por dosis de 0,5ml.	≥ 2 años	1 dosis anual 0,5 ml. En niños < 9 años que no han sido previamente vacunados, debe administrarse una segunda dosis tras un intervalo mínimo de 4 semanas.	Si es alérgico a: Los principios activos o alguno de los demás componentes de la vacuna. La beta-propiolactona, al bromuro de cetiltrimetilamonio o al polisorbato 80.
FLUENZ TETRA (ASTRAZENECA)	Virus influenza reagrupado* (vivo atenuado) Multiplicado en huevos de gallina fertilizados de gallineros sanos.	24 meses - 18 años	1 dosis anual 0,2 ml Para niños que no han sido vacunados antes contra la gripe estacional, debe administrarse una segunda dosis tras un intervalo mínimo de 4 semanas.	Hipersensibilidad a los principios activos a alguno de los excipientes o a la gentamicina. Reacción alérgica grave a los huevos o a las proteínas del huevo. Niños y adolescentes con inmunodeficiencia clínica por afecciones o por tratamientos inmunosupresores como: leucemias agudas y crónicas, linfoma, infección sintomática por el VIH, deficiencias inmunitarias celulares y dosis elevadas de corticoesteroides. Niños y menores de 18 años que reciben tratamiento con salicilato
INFLUVAC TETRA (BGP PRODUCTS OPERATIONS S.L.)	Antígenos cultivados en huevos de gallina embrionados procedentes de pollos sanos. 15 µg de hemaglutinina por dosis de 0,5ml.	≥ 6 meses	1 dosis anual 0,5 ml. En niños < 9 años que no han sido previamente vacunados, debe administrarse una segunda dosis tras un intervalo mínimo de 4 semanas.	Si es alérgico a: Los principios activos o alguno de los demás componentes de la vacuna. La beta-propiolactona, al bromuro de cetiltrimetilamonio o al polisorbato 80.
VAXIGRIP TETRA/0,5ml (SANOFI) ³	Antígenos cultivados en huevos de gallina embrionados procedentes de pollos sanos. 15 µg de hemaglutinina por dosis de 0,5ml.	≥ 6 meses	1 dosis anual 0,5 ml. En niños < 9 años que no han sido previamente vacunados, debe administrarse una segunda dosis tras un intervalo mínimo de 4 semanas.	Si es alérgico a: Los principios activos o alguno de los demás componentes de la vacuna. La beta-propiolactona, al bromuro de cetiltrimetilamonio o al polisorbato 80

Tabla 1.- Recomendaciones de Vacunación en adultos y adolescentes(10).



● Efectividad de las vacunas antigripales

La efectividad global de la vacuna antigripal se sitúa alrededor del 65%, dependiendo de múltiples factores, como el grado de concordancia entre las cepas presentes en la vacuna y las cepas circulantes ese año, el tipo de vacuna o la vía de administración, entre otras características(11).

En el caso concreto de la EPOC, la vacunación antigripal demuestra una reducción del 38% en las hospitalizaciones en individuos vacunados frente a los no vacunados(12).

● Reacciones adversas de la vacuna antigripal(1)

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas en las fichas técnicas de las vacunas antigripales son reacciones locales en un 30% de los casos (enrojecimiento, inflamación, dolor, equimosis e induración).

Como efectos generales encontramos la fiebre transitoria en una frecuencia de $>1/100$ y $<1/100$ dosis administradas.

Como en todos los casos de toma de medicamentos y vacunas, hay una remota posibilidad de que aparezca una reacción de hipersensibilidad, que es inmediata a la administración de la vacuna y está relacionada con la alergia previa de la persona vacunada a la proteína del huevo o a alguno de los antibióticos utilizados en la fabricación. Por ello, el conocimiento de dicha alergia es contraindicación de la vacunación y ha de descartarse en el cuestionario previo.

Vacuna Antineumocócica y EPOC

● Introducción

S. pneumoniae constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo¹. Según estimaciones de la OMS, es responsable de 1,6 millones de muertes anuales, siendo la enfermedad prevenible por vacunas que más mortalidad causa(13), tanto en niños como en adultos.

En España, el *S. pneumoniae* es el agente patógeno más frecuentemente identificado en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), responsable hasta del 63,7%(14), constituyendo un grave problema de salud entre los adultos con determinadas patologías de base, como son los pacientes con EPOC, haciéndoles más susceptibles a la infección y favoreciendo cuadros de mayor gravedad y peor evolución.

Las medidas preventivas y generales que hay que tener en cuenta en todo paciente con EPOC comprenden el abandono del tabaco, la adecuada nutrición, la actividad física regular, la evaluación y tratamiento de las comorbilidades y la vacunación.

Entre las estrategias para prevenir el riesgo de exacerbaciones relacionadas con infecciones que pueden derivar en complicaciones y, por tanto, reducir la morbimortalidad y los costes sanitarios asociados a la EPOC, encontramos la vacunación. La evidencia científica avala la efectividad de la vacunación, pero lejos de lo esperable y deseable, las tasas de vacunación continúan siendo mucho más bajas de lo deseable.

● Tipo de vacunas antineumocócica(15)

Actualmente, existen 2 vacunas disponibles para el adulto (figura 2)(16):

1. La vacuna polisacárida (VNP23), que se emplea en mayores de 2 años de edad desde hace décadas. Es la que mayor número de serotipos (23) incluye, pero no genera memoria inmunitaria. En este sentido, los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo, provocando un fenómeno de tolerancia inmunitaria y no actúa sobre la colonización nasofaríngea.
2. La vacuna conjugada (VNC13) puede emplearse desde lactantes hasta la edad adulta y genera una respuesta inmunitaria más potente que la VNP23 frente a la mayoría de los 13 serotipos en ella incluidos.



TIPO DE VACUNA	SEROTIPOS INCLUIDOS	NOMBRE COMERCIAL	INDICACIÓN	LABORATORIO
Conjugada 13-valente (VNC13) ¹	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F; 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F	Prevenar 13 [®]	Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por <i>S. pneumoniae</i> en lactantes, niños y adolescentes desde 6 semanas hasta 17 años de edad. Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva y la neumonía causada por <i>S. pneumoniae</i> en adultos de ≥ 18 años y personas de edad avanzada.	Pfizer
Polisacárida 23-valente (VNP23) ²	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F	Pneumovax 23 [®]	Inmunización activa frente a la enfermedad causada por los serotipos de neumococos incluidos en la vacuna. Se recomienda en personas de 2 años de edad o mayores que presenten un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad neumocócica.	MSD

Figura 2.- Vacunas antineumocócicas comercializadas en España(16).

● Indicación y pautas de vacunación (figuras 3 y 4)(15)

Además de la edad, se ha descrito determinadas condiciones y enfermedades concomitantes subyacentes que aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica:

- Pacientes con asplenia anatómica o funcional, fístulas de LCR, implantes cocleares e inmunodeprimidos: Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, otras neoplasias, enfermedad renal crónica estadio 4-5 y estadio 3 con riesgo aumentado (síndrome nefrótico, diabetes mellitus o tratamiento con inmunosupresores), trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas, tratamiento quimioterápico o inmunosupresor, infección por VIH, enfermedad reumatológica inflamatoria autoinmune y enfermedad inflamatoria intestinal (incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)
- Los mayores de 65 años, independientemente de que sean inmunocompetentes y sanos.
- Personas con otras patologías de base o factores de riesgo como EPOC, asma grave y patología intersticial difusa pulmonar, enfermedad hepática crónica (incluye cirrosis), enfermedades cardiovasculares crónicas (insuficiencia cardíaca crónica, cardiopatía isquémica, cardiopatías congénitas, hipertensión con afectación cardíaca y pacientes con patología cerebrovascular), enfermedades hepáticas, diabetes mellitus en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, tabaquismo y abuso del alcohol.

	NO VACUNADOS PREVIAMENTE	PREVIAMENTE VACUNADOS CON VNP23 (≥ 1 AÑO)
-INMUNODEPRIMIDOS ^{1,2} (Tabla 9)	VNC13 → VNP23	VNC13
-FÍSTULAS DEL LCR	(intervalo mínimo 8 semanas y óptimo de 1 año)	Revacunación con VNP23 si ≥ 5 años de la 1ª dosis ³
-IMPLANTES COCLEARES		
-ASPLENIA ANATÓMICA O FUNCIONAL		
-EDAD ≥ 65 AÑOS		
-INMUNOCOMPETENTES DE CUALQUIER EDAD CON OTRAS PATOLOGÍAS DE BASE O FACTORES DE RIESGO ^{1,2} (Tabla 9)		VNC13

¹Revacunación con una 2ª dosis de VNP23 con intervalo mínimo de 8 semanas tras VNC13 si hace más de 5 años de la administración de la 1ª dosis de VNP23, hasta un máximo de 2 dosis.

²Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, según las indicaciones de ficha técnica, deberán recibir cuatro dosis de VNC13, una serie primaria de tres dosis (la primera entre 3 y 6 meses después del TPH y las siguientes en intervalos mínimos de 1 mes) y una cuarta dosis de refuerzo 6 meses después de la tercera dosis.

³Los pacientes en tratamiento con metotrexate, rituximab, abatacept, tofacitinib o tocilizumab podrían requerir 2 dosis de vacuna VNC13 o esperar 1-3 meses después de finalizar el tratamiento.

Figura 3.- Recomendaciones de vacunación en el adulto con patología de base (15).



SUJETOS CONSIDERADOS CON INMUNOSUPRESIÓN O INMUNODEPRIMIDOS	<p>Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma.</p> <p>Mieloma múltiple.</p> <p>Otras neoplasias</p> <p>Enfermedad renal crónica estadio 4-5^a</p> <p>Enfermedad renal crónica estadio 3^b con riesgo aumentado (síndrome nefrótico, diabetes mellitus o tratamiento con inmunosupresores)</p> <p>Trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas^c</p> <p>Tratamiento quimioterápico o inmunosupresor^d</p> <p>Infección por VIH^e</p> <p>Enfermedad reumatológica inflamatoria autoinmune^f</p> <p>Enfermedad inflamatoria intestinal (incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)^g</p>
SUJETOS INMUNOCOMPETENTES CON OTRAS PATOLOGÍAS DE BASE	<p>Enfermedad respiratoria crónica (incluye EPOC, asma grave^h y patología intersticial difusa pulmonar)</p> <p>Enfermedad hepática crónica (incluye cirrosis)</p> <p>Enfermedad cardiovascular crónica (incluye cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular)</p> <p>Diabetes mellitus en tratamiento con ADO o insulino dependientes</p>
SUJETOS INMUNOCOMPETENTES CON OTROS FACTORES DE RIESGO	<p>Tabaquismoⁱ</p> <p>Abuso del alcohol^j</p> <p>Antecedentes de ENI previa</p> <p>Edad ≥65 años</p>

^aSituación en la que el paciente mantiene un filtrado glomerular estimado inferior a 30 ml/min/1,73m². La medición del eFG se basa en la medición de creatinina sérica estandarizada y la aplicación de la fórmula CKD-EPI⁶⁰.

^bSituación en la que el paciente mantiene un filtrado glomerular estimado entre 30-59 ml/min/1,73m².

^cSi el paciente está en espera de trasplante de órgano sólido, vacunar de 2-4 semanas antes, si ya ha recibido el trasplante esperar 6 meses. En el trasplante de células hematopoyéticas no se recomienda la vacunación antes del trasplante, y si tras 3-6 meses después del mismo.

^dVacunación, al menos, 10-14 días antes de iniciar el tratamiento (preferible 4-6 semanas) o 3 meses tras completar el tratamiento quimioterápico o radioterápico. Los vacunados durante el tratamiento (o en las 2 semanas previas al comienzo, requieren revacunación 3 meses finalizado este.

^ePreferible con mejor estado inmunitario (en general por encima de 200 células CD4/mm³)

^fVacunar durante la fase estable de la enfermedad. Se puede administrar durante el tratamiento con anti-TNF pero preferible antes de comenzar con metotrexate o rituximab o al cabo de 1-3 meses tras su finalización.

^gRecomendable vacunar en el momento de diagnóstico de la enfermedad. La vacunación es segura durante el tratamiento con fármacos inmunosupresores o biológicos. Los anti-TNF, inmunosupresores o la combinación de fármacos disminuyen su eficacia por lo que es preferible vacunar antes de comenzar estos fármacos.

^hPacientes asmáticos de alto riesgo (una o más hospitalizaciones o visitas a urgencias; uso de corticoides orales).

ⁱIncluye fumadores activos con una carga de 15 o más años/paquete sin comorbilidad; exfumadores con una carga de al menos 20 años/paquete y que llevan menos de 10 años sin fumar; y cualquier fumador independientemente de su edad, e intensidad y/o carga, que padece enfermedad respiratoria⁶².

^jIncluye bebedores problema y síndrome de dependencia alcohólica. Aquellas personas con consumo superior al límite de riesgo para la salud: En hombres más de 28 UBE/semana y en mujeres más de 17 UBE/semana. (UBE: unidad de bebida estándar que equivale a 10 gramos de alcohol puro presentes, por ejemplo, en un vaso de vino (100 cm³), una caña de cerveza (200 cm³) o medio vaso de whisky (25 cm³))⁶³.

Figura 4.- Pacientes considerados inmunodeprimidos o inmunocompetentes con otras patologías de base o factores de riesgo(15).

● Coste-efectividad de las vacunas antineumocócicas(15)

No es fácil obtener conclusiones sobre el valor coste-efectivo de la vacunación anti-neumocócica en adultos con patología de base. Si bien se han realizado abundantes estudios sobre población infantil con resultados muy favorables al empleo de la vacuna conjugada antineumocócica, los datos en adultos con la vacuna polisacárida son escasos pero favorables. Otro estudio en 10 países europeos, incluido España, evaluó el coste-efectividad de la VNP23 para prevenir la ENI en adultos que se encontraron aceptable en todos los países. Para España, la tasa coste-efectiva por QALY entre los adultos de 65 años o más se estimó en 9.187 euros.

● Reacciones adversas de las vacunas antineumocócicas(15)

Las reacciones adversas más frecuentes fueron: las reacciones locales en el lugar de administración (eritema, tumefacción, dolor, limitación del movimiento del brazo) y eventos sistémicos como disminución del apetito, cefalea, diarrea, rash, escalofríos, fatiga, artralgias y mialgias. Los sujetos mayores de 65 años comunicaron menos reacciones adversas que los más jóvenes.

Vacunación frente a COVID-19 y EPOC

● Tipos de vacunas frente a COVID-19

En el momento actual se dispone en España de tres vacunas frente a COVID-19 autorizadas por la Comisión Europea, Comirnaty, de Pfizer/BioNTech, autorizada 21 de diciembre de 2020; vacuna de Moderna, autorizada el 6 de enero de 2021; y vacuna de AstraZeneca, autorizada el 29 de enero de 2021(17)



Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	
<p>DISTRIBUCIÓN</p> <p><i>Distintos componentes de la vacuna (se mezclan en los centros de vacunación):</i></p> <p>1. Vacuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cada vial multidosis (0,45 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml tras la dilución. Transportadas directamente desde el fabricante al centro de vacunación (utilizando hielo seco y cajas térmicas de transporte especiales). Cada caja de transporte puede contener entre 1 y 5 bandejas, cada bandeja tiene 195 viales. <p>2. Diluyente: 1,8 ml de solución inyectable de cloruro sódico 0,9% (suero fisiológico)</p> <ul style="list-style-type: none"> Transportadas a los lugares de vacunación a temperatura ambiente (hasta 30°C) <p>3. Caja térmica de transporte, debe devolverse después de su uso.</p>	<p>CENTRO DE ADMINISTRACIÓN</p> <p><i>Almacenamiento:</i></p> <p>A. Congeladores con capacidad de ultracongelación (-90°C a -60°C) Máximo 6 meses</p> <p>B. Almacenamiento en las cajas térmicas de transporte (-90°C a -60°C):</p> <ul style="list-style-type: none"> Una vez recibida la caja, se debe recargar con hielo seco antes de que transcurran las primeras 24 horas (día 1). Cada 5 días la caja térmica se debe recargar de hielo seco. Cada recarga se realiza con 23 kg de hielo seco. El día 15, las vacunas se trasladan a las neveras (2-8°C). Las vacunas se deberán usar como máximo en 5 días. Las cajas térmicas sólo pueden abrirse 2 veces al día. <p>C. Guardar las dosis recibidas en nevera (2-8°C) y utilizar en 5 días</p> <p><i>Descongelada pero no reconstituida (2-8°C)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Debe usarse en periodo máximo de 5 días (desechar dosis no utilizadas si se supera este tiempo) <p><i>Reconstituida, a temperatura ambiente (máximo 30°C)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Para descongelar una vacuna ultracongelada (-90--60°C), mantener la vacuna 30 minutos a temperaturas de hasta de 30°C. Una vez que se ha descongelado la vacuna, debe reconstituirse en un máximo de 2 horas. Si no puede ser, conservar en nevera entre 2-8°C. Debe usarse como máximo 6 horas después de la reconstitución.
<p>DOSIS ASIGNADAS</p> <p><i>Sólo a centros logísticos identificados</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Solicitud mínima de 1 bandeja con 195 viales 	<p>ADMINISTRACIÓN</p> <p><i>Personas ≥16 años de edad</i></p> <p><i>Pauta con 2 dosis (intervalo de 21 días entre dosis)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Reconstitución con el diluyente, justo antes de la administración. Las 6 dosis de un vial deben administrarse en las 6 horas siguientes a la reconstitución. Si no se administran durante este tiempo, descartar las dosis. Administración intramuscular (IM).
<p>EFICACIA</p> <p>La eficacia en participantes con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 fue del 94,6% (IC95%: 89,9%-97,3%).</p>	<p>SEGURIDAD</p> <p>Los efectos adversos más frecuentes fueron el dolor en el lugar de inyección (>80%), fatiga o sensación de cansancio (>60%), cefalea (>50%), mialgias y escalofríos (>30%), artralgias (>20%), fiebre e inflamación en el lugar de inyección (>10%), siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y desapareciendo en pocos días tras la vacunación. Estas reacciones son más frecuentes tras la segunda dosis y su frecuencia disminuye con la edad.</p>

Vacuna COVID-19 Moderna	
<p>DISTRIBUCIÓN</p> <p>Vacuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Directamente desde el distribuidor al centro logístico seleccionado (-25°C a -15°C). Viales multidosis (10 dosis / vial) 	<p>CENTRO DE ADMINISTRACIÓN</p> <p><i>Almacenamiento:</i></p> <p><i>Congelada (-25°C a -15°C)</i></p> <p>Los viales congelados deben usarse en un periodo máximo de 7 meses.</p> <p><i>Refrigerada (2 a 8°C)</i></p> <p>Los viales refrigerados deben usarse en un periodo máximo de 30 días.</p> <p>Para descongelar la vacuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Descongelar en la nevera, a temperatura entre 2-8°C durante 2,5 horas. Posteriormente, mantener el vial 15 minutos a temperatura ambiente antes de administrar. Alternativamente, descongelar a temperatura ambiente (15-25°C) durante 1 hora. <p>Después de descongelar, no volver a introducir el vial en la nevera.</p> <p><i>Temperatura ambiente (máximo 25°C)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Desde que el vial se saca de la nevera (2-8°C) debe usarse como máximo en 12 horas Una vez que el vial se ha perforado, la totalidad de dosis deben administrarse en un máximo de 6 horas. Desechar dosis no usadas si se supera el tiempo.
<p>DOSIS ASIGNADAS</p> <p><i>Sólo a centros logísticos identificados</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Solicitud mínima de dosis una caja con 10 viales Mantener a -20°C 	<p>ADMINISTRACIÓN</p> <p><i>Personas ≥18 años de edad</i></p> <p><i>Pauta con 2 dosis (intervalo de 28 días entre dosis)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> No necesita reconstitución Agite suavemente el vial antes de retirar una dosis. No agitar vigorosamente. Administración intramuscular (IM).
<p>EFICACIA</p> <p>La eficacia en participantes con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 a partir de 14 días tras la segunda dosis fue del 93,6% (IC95%: 88,5%-96,4%).</p>	<p>SEGURIDAD</p> <p>Los efectos adversos más frecuentes fueron el dolor en el lugar de inyección (92%), fatiga (70%), cefalea (64,7%), mialgias (61,5%), artralgias (46,4%), escalofríos (45,4%), náuseas/vómitos (23%), fiebre (15,5%), inflamación en el lugar de inyección (14,7%), siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y desapareciendo unos días tras la vacunación. Estas reacciones son más frecuentes tras la segunda dosis y su frecuencia disminuye con la edad.</p>



Vacuna AstraZeneca	
DISTRIBUCIÓN Vacuna: <ul style="list-style-type: none"> • Directamente desde el distribuidor al centro logístico seleccionado (2-8°C) • Viales multidosis <ul style="list-style-type: none"> ◦ (10 dosis / vial) • Cajas de 10 viales (100 dosis) 	CENTRO DE ADMINISTRACIÓN Almacenamiento: Refrigerada (2-8 °C) <ul style="list-style-type: none"> • Los viales refrigerados deben usarse en un período máximo de 6 meses A Tª ambiente <ul style="list-style-type: none"> • Tras pinchar el vial para extraer la primera dosis, la vacuna debe usarse en las 6 horas siguientes si se conserva a temperatura ambiente (hasta 30°C) o 48h si se conserva en frigorífico entre 2 y 8°C; una vez transcurrido este tiempo, la vacuna debe desecharse.
DOSIS ASIGNADAS Sólo a centros logísticos identificados <ul style="list-style-type: none"> • Solicitud mínima de dosis una caja con 10 viales • Mantener a 2-8 °C 	ADMINISTRACIÓN Personas ≥18 años de edad Pauta con 2 dosis (de 0,5 ml) separadas entre 10 y 12 semanas, preferiblemente 12 semanas <ul style="list-style-type: none"> • No necesita reconstitución • Administración intramuscular (IM).
EFICACIA La eficacia en participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 y con un intervalo entre dosis de 10-12 semanas, preferiblemente a las 12 semanas, a partir de 15 días tras la segunda dosis se sitúa alrededor del 80%.	SEGURIDAD Los efectos adversos más frecuentes fueron sensibilidad en el lugar de inyección (63,7%), dolor en el lugar de inyección (54,2%), fatiga (53,1%), cefalea (52,6%), mialgias (44%), artralgias (26,4%), escalofríos (31,9%), náuseas (21,9%), fiebre (7,9%) siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y desapareciendo unos días tras la vacunación. Estas reacciones son más leves y menos frecuentes tras la segunda dosis. Las personas de mayor edad presentaron menor frecuencia de reacciones adversas y de intensidad leve.

Figura 3.- Vacunas frente al SARS-Cov2 comercializadas en España

● Indicaciones de vacunación

Como se menciona en el documento original de la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España y en sus sucesivas actualizaciones, la Estrategia es un documento vivo y se va modificando a medida que se van recibiendo las vacunas en nuestro país y autorizando diferentes vacunas, se va ampliando el conocimiento y el contexto de la pandemia va cambiando(18,19).

La vacunación se va realizando a medida que se va disponiendo de dosis de vacunas. La priorización se ha realizado en función de criterios éticos y de la evidencia científica, comenzando con la vacunación de las personas más vulnerables y con mayor riesgo de exposición y de transmisión a otras personas(18,19).

Grupos de población a vacunar	Vacuna a administrar	
	Vacuna de ARNm (Comirnaty o vacuna de Moderna)	Vacuna de AstraZeneca (personas entre 18 y 55 años de edad)
Grupo 1. Residentes y personal sanitario y sociosanitario que trabaja en residencias de personas mayores y de atención a grandes dependientes	X	
Grupo 2. Personal de primera línea en el ámbito sanitario y sociosanitario	X	
Grupo 3. Otro personal sanitario y sociosanitario		
.3A. Personal de ámbito hospitalario y de AP no considerado en grupo 2 Personal de odontología, higiene dental y otro (ptes sin mascarilla más 15 min)	X	
.3B. Personal servicios SP gestión y respuesta a la pandemia Personal sanitario y sociosanitario no vacunado anteriormente Fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, oficinas de farmacia, protésicos dentales ...		X (con 55 años o menos)
.3C. Resto de personal sanitario y sociosanitario no vacunado con anterioridad		X (con 55 años o menos)
Grupo 4. Grandes dependientes no institucionalizados	X (con 56 años o más)	X (con 55 años o menos)
Grupo 5. Grupos de mayores		
.5A. Personas de 80 y más años	X	
.5B. Personas de 70 a 79 años	X	
.5C. Personas de 60 a 69 años	X	
Grupo 6. Colectivos con función esencial para la sociedad		
.6A. Fuerzas y Cuerpos de Seguridad, Emergencias y Fuerzas Armadas		X (con 55 años o menos)
.6B. Docentes y personal de educación infantil y educación especial		X (con 55 años o menos)
.6C. Docentes y personal de educación primaria y secundaria		X (con 55 años o menos)
Grupo 7. Personas con menos de 60 años con condiciones de riesgo alto de COVID-19 grave	X	
Grupo 8. Personas de 56-59 años	X	
Grupo 9. Personas de 45-55 años		X (con 55 años o menos)

Figura 4.- Grupos de población a vacunar frente a COVID-19(18,19).



● Efectividad de las vacunas frente a COVID-19

Las tres vacunas autorizadas han mostrado niveles adecuados de eficacia y seguridad, si bien presentan diferentes características en cuanto a su logística, eficacia y perfiles de población en las que han sido ensayadas.

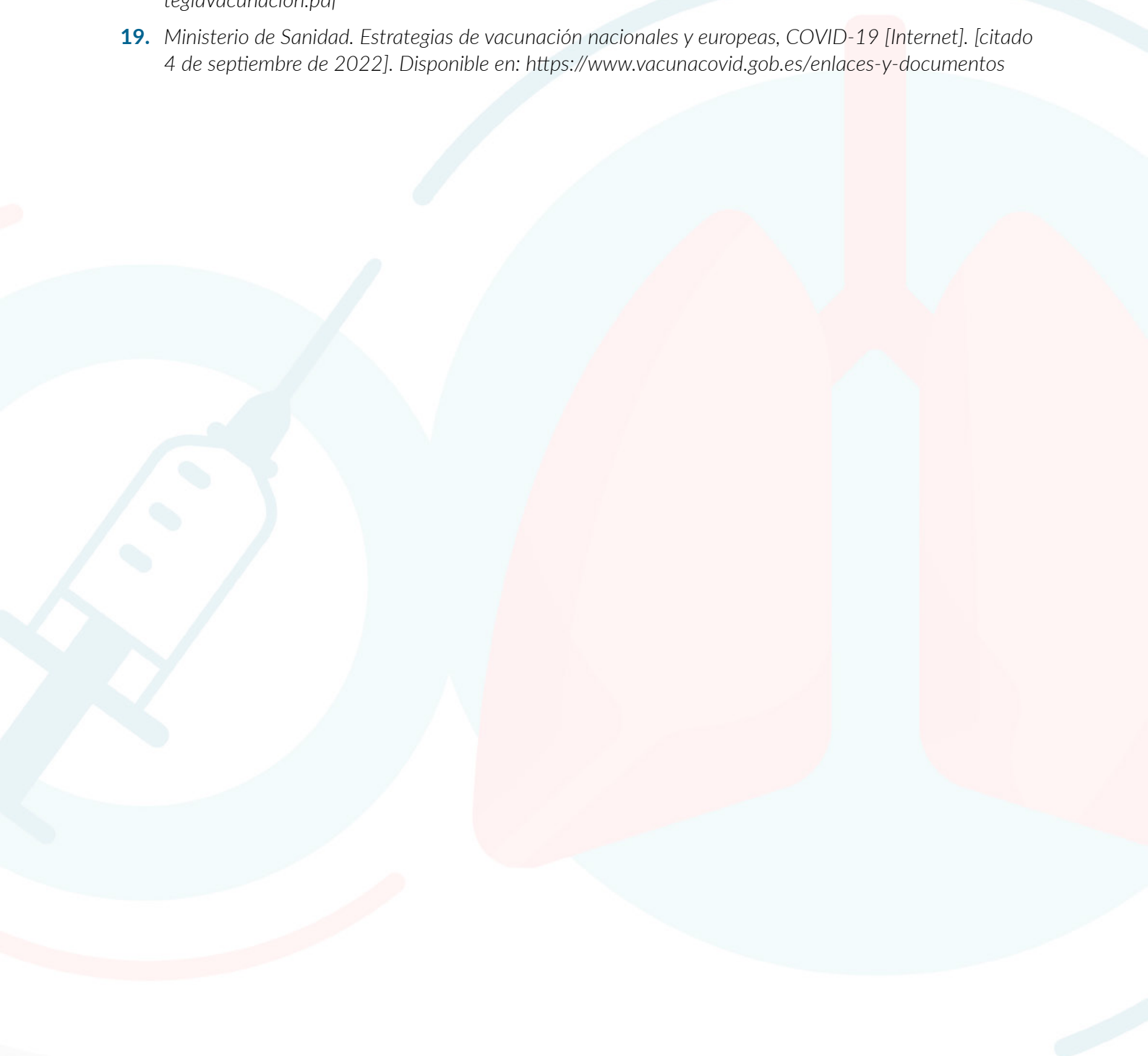
Los resultados de estos primeros estudios son muy esperanzadores en relación al impacto sobre diferentes efectos de este virus (infección, hospitalización y muerte).

● Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad. Vacunas y programas de vacunación [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/gripe/home.htm>
2. Abizanda Soler P, Paterna Mellinas G, Martínez Sánchez E, López Jiménez E. Evaluación de la comorbilidad en la población anciana: utilidad y validez de los instrumentos de medida. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* julio de 2010;45(4):219-28.
3. Mallia P, Johnston SL. Influenza infection and COPD. *Int J COPD.* marzo de 2007;2(1):55-64.
4. Mallia P, Johnston SL. How Viral Infections Cause Exacerbation of Airway Diseases. *Chest.* octubre de 2006;130(4):1203-10.
5. Monto AS. Influenza: Quantifying morbidity and mortality. *Am J Med.* junio de 1987;82(6):20-5.
6. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The Impact of Influenza Epidemics on Hospitalizations. *J Infect Dis.* marzo de 2000;181(3):831-7.
7. Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P. Seasonal Influenza Activity During the SARS-CoV-2 Outbreak in Japan. *JAMA.* 19 de mayo de 2020;323(19):1969.
8. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, 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.* 25 de agosto de 2017;66(2):1-20.
9. Asociación Española de Pediatría, Comité asesor de vacunas. Composición de las vacunas antigripales, temporada 2022-2023 [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://vacunas.aep.org/profesionales/noticias/gripe-oms-composicion-vacuna-2022-23>
10. Redondo E. Vacunación en adultos y adolescentes. Ediciones SEMERGEN, 2018. Ediciones SEMERGEN; 2018.
11. World Health Organization. Evaluation of influenza vaccine effectiveness. A guide to the design and interpretation of observational studies. 2017.
12. Mulpuru S, Li L, Ye L, Hatchette T, Andrew MK, Ambrose A, et al. Effectiveness of Influenza Vaccination on Hospitalizations and Risk Factors for Severe Outcomes in Hospitalized Patients With COPD. *Chest.* enero de 2019;155(1):69-78.
13. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* Pneumococcal disease. 12 ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2011. 233-48 p.
14. Giannella M, Pinilla B, Capdevila JA, Alarcón JM, Muñoz P, Álvarez JL, et al. Pneumonia treated in the internal medicine department: focus on healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* agosto de 2012;18(8):786-94.
15. Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, Pérez-Trallero E, Gil Gregorio P, de la Cámara R, et al. [Consensus document on pneumococcal vaccination in adults with risk underlying clinical conditions]. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* septiembre de 2013;26(3):232-52.



16. Redondo E, Jimeno I. Neumonía neumocócica en el adulto. Comunidad de Madrid. Documento de revisión técnica 2018-2019.
17. Safe COVID-19 vaccines for Europeans [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_en
18. Estrategia de vacunación frente a COVID19 en España [Internet]. 2022 [citado 4 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion11_EstrategiaVacunacion.pdf
19. Ministerio de Sanidad. Estrategias de vacunación nacionales y europeas, COVID-19 [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.vacunacovid.gob.es/enlaces-y-documentos>





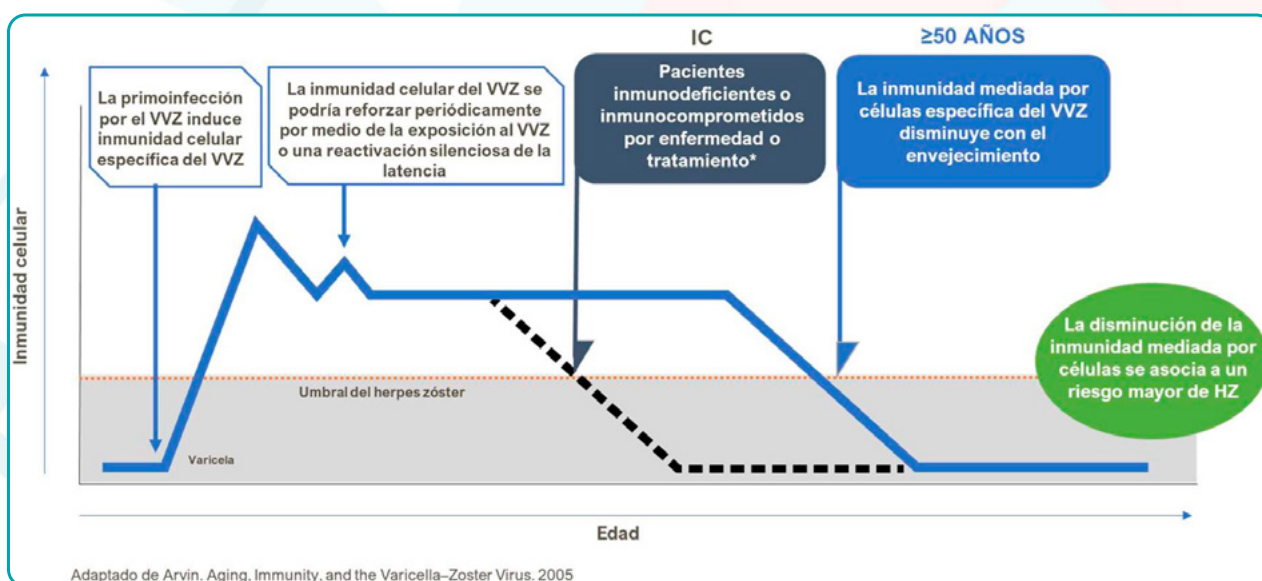
Herpes Zóster y su prevención en el paciente con EPOC

Silvia González Carranza

Médica de Familia. Centro de Salud Torrekúa, Eibar. Guipúzcoa Grupo de Respiratorio de SEMERGEN

● Introducción

El Herpes Zóster (HZ) es la manifestación neurocutánea de la reactivación del virus varicela-zóster (VVZ) que causa la varicela en la infancia y que, tras esta infección primaria, queda latente en los ganglios sensoriales de la médula espinal o en los pares craneales. En la mayoría de los países, al igual que sucede en España, más del 90% de los adultos se han infectado por VVZ y, por lo tanto, son susceptibles de desarrollar HZ. Se estima que 1 de cada 3 personas entre 50 y 90 años padecerá HZ(1). La reactivación del VVZ se produce cuando hay una disminución de la inmunidad celular, bien de forma natural debido al deterioro del sistema inmunitario (conocido como inmunosenescencia) a partir de los 50 años o como consecuencia de tratamientos y/o enfermedades que inducen inmunosupresión (figura 1). El HZ cursa como una erupción vesicular, unilateral que afecta generalmente a dermatomas de localización torácica, cervical u oftálmica. (1,2).



Adaptado de Arvin. Aging, Immunity, and the Varicella-Zoster Virus. 2005

Figura 1.- Descripción conceptual de la enfermedad por HZ

Arvin A. Aging, Immunity, and the Varicella-Zoster Virus. N Engl J Med 2005; 352:2266-2267

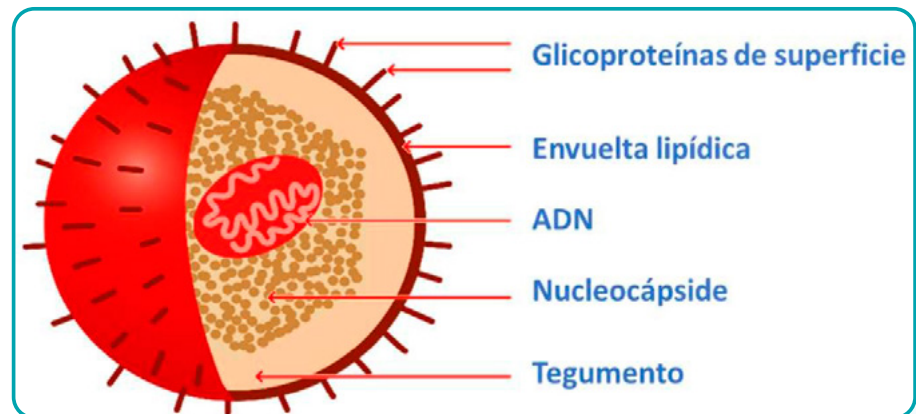
La complicación más frecuente del HZ es la neuralgia post-herpética (NPH), definida como un dolor neuropático que persiste más allá de los tres meses tras la aparición de las lesiones cutáneas y que, en ocasiones, puede durar incluso años. (1,2).

● Aspectos microbiológicos y patogénicos del VVZ

El VVZ pertenece a la familia Herpesviridae y más concretamente a la subfamilia de los alfa-herpesvirus. Se trata de un virus con ADN lineal y de doble cadena formado por ≈ 125.000 nucleótidos. Cada partícula tiene unos $\approx 80-120$ nanómetros de diámetro y consta de una nucleocápside icosaédrica rodeada de una envuelta lipídica (Figura 2) (3). Las glicoproteínas específicas del VVZ forman parte de dicha envuelta y tienen una función clave en la entrada del virus a la célula, así como en la propaga-

ción célula a célula. En concreto, la glicoproteína más abundante del VVZ es la glicoproteína E (gE), que desempeña un papel esencial en la infección y la replicación viral. En este sentido, algunos estudios señalan que contribuye a la fusión de membranas, así como a la propagación célula a célula mediante la unión a la enzima que degrada la insulina, que es un receptor del VVZ (3-6).

Figura 2.- Estructura del VVZ
Quinlivan M, Breuer J. *Molecular and therapeutic aspects of varicella-zoster virus infection. Expert Reviews in Molecular Medicine*, vol 7, 2005, p. 1-24.



Cabe destacar que el VVZ presenta un tropismo característico por el tejido neuronal, lo cual se explica por la elevada participación de estructuras nerviosas y ganglios sensoriales en la patogenia de la infección, como se verá a continuación (7).

El VVZ entra por primera vez en el organismo a través de la vía respiratoria, a partir de las secreciones respiratorias o el fluido de las lesiones cutáneas de sujetos infectados, y se replica localmente en la nasofaringe y en los nódulos linfáticos regionales. Tras ello, se produce una viremia primaria que disemina el virus al hígado, el bazo y los ganglios sensoriales. Posteriormente, una segunda viremia transporta el virus a la piel produciendo la erupción cutánea característica de la varicela, donde el virus continúa replicándose (7,8).

Tras esta infección primaria (varicela), el virus asciende de forma retrógrada desde la piel por los axones neuronales hasta el cuerpo de las neuronas de los ganglios sensoriales de la médula espinal, donde queda en estado de latencia al igual que en las células satélite asociadas a estos axones (7).

En este sentido, se cree que el VVZ latente permanece en esas neuronas de los ganglios sensoriales, donde se ha encontrado ADN del virus en configuración circular o como concatémero (ADN formado por copias de un genoma repetidas en tándem), describiéndose del orden de 2-9 copias genómicas del virus por neurona. De acuerdo con algunos estudios, además de la presencia del genoma, también se han observado diversas proteínas virales y producción de viriones tanto en las neuronas sensoriales como en las células satélite anteriormente mencionadas (7).

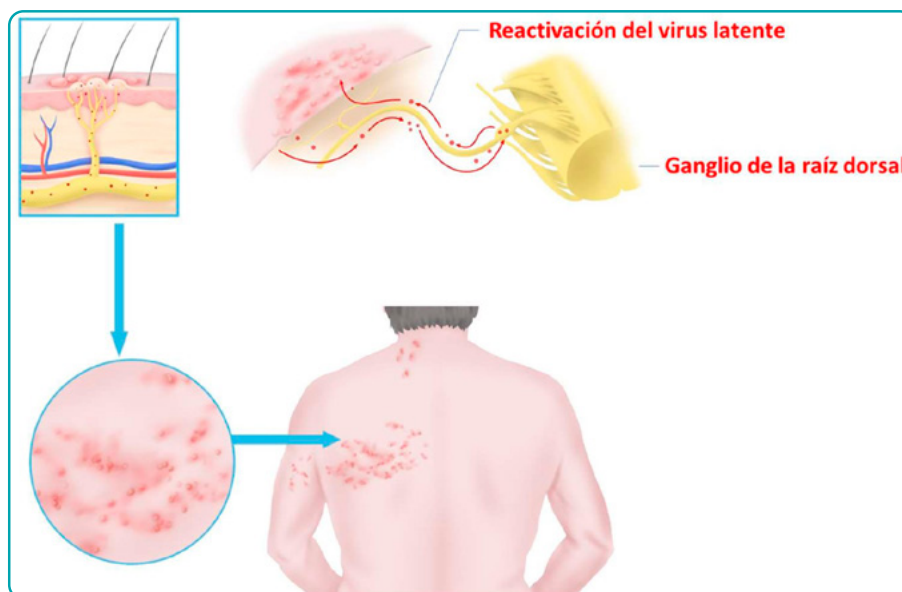
Pese a que los mecanismos subyacentes al control de la latencia y la reactivación no se conocen totalmente y se plantean varias hipótesis a nivel molecular, lo que sí es evidente es que la inmunidad celular juega un papel clave a la hora de contener la reactivación del VVZ. De esta forma, en situaciones en las que dicha inmunidad celular disminuye a consecuencia de la inmunosenescencia o ante determinados estados de inmunocompromiso se produce la reactivación del virus (7,9).

Una vez el virus se reactiva y entra de nuevo en la fase lítica, el DNA genómico del virus, las proteínas virales y la producción de viriones son detectables tanto en neuronas como en las células satélite. Tras esta reactivación y replicación en los ganglios sensoriales, el VVZ es transportado de forma anterógrada a través de los axones neuronales hasta la piel a una velocidad estimada de 13 cm/día. En esta localización, comienza a replicarse en las células epiteliales, dando lugar a la erupción vesicular característica del HZ en la zona correspondiente al dermatoma afectado (7,10).

La replicación del VVZ en los ganglios sensoriales ocasiona una inflamación intensa, una destrucción neuronal, y puede conducir a necrosis hemorrágica en estas localizaciones. En ocasiones, la inflamación y la necrosis también pueden extenderse a las raíces anteriores dorsales dando lugar a la neuropatía motora localizada. El transporte de VVZ desde el ganglio hasta los dermatomas correspondientes de la piel produce también una inflamación aguda en estos nervios sensoriales. Dichas alteraciones inflamatorias pueden persistir durante meses, provocando desmielinización, entre otras consecuencias (7).



Figura 3.- Fase de reactivación del VVZ latente que origina el herpes Zóster
Zerboni L et al. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. Nat Rev Microbiol 2014; 12(3): 197-210



● Aspectos clínicos e impacto en la calidad de vida

Podemos diferenciar en el herpes zoster tres fases: la fase prodrómica, la fase aguda caracterizada por la aparición de la erupción cutánea y las complicaciones crónicas (11).

Los pródromos, en caso de manifestarse, preceden a la erupción entre 48 y 72 h, ocasionalmente tienen lugar con 1 semana o más tiempo de antelación. Se caracterizan por la presencia de febrícula, cefalea y malestar general. En ocasiones, la primera manifestación clínica es el dolor en toda la zona de piel correspondiente a la metámera afectada. La intensidad es muy variable, desde una mayor sensibilidad al tacto o disestesias, hasta un dolor intenso (12).

Generalmente se llega al diagnóstico de HZ en el momento en que se hacen visibles las lesiones papulovesiculares características. Estas se diseminan de forma típica según la distribución del dermatoma de un ganglio sensorial, de forma unilateral y habitualmente se resuelven en 2-4 semanas (11).

En los pacientes inmunocompetentes la erupción cutánea se acompaña de dolor en un 60-90% de los casos. Debe distinguirse el dolor agudo, que cursa desde el comienzo de la enfermedad hasta que las lesiones desaparecen, del dolor crónico, que puede durar desde meses hasta años y que es conocido como NPH (12).

La falta de lesiones, su mayor o menor intensidad, su carácter superficial o profundo, su extensión, su localización o la sobreinfección en inmunocomprometidos determinan la aparición de una serie de formas de morfología particular.

El HZ, además, puede desencadenar una serie de complicaciones. Entre ellas, la más común es la NPH, descrita anteriormente, y que afecta hasta a un 30% de los pacientes que presentan HZ. La NPH suele tener tres componentes: 1) un dolor punzante, constante, quemante y espontáneo; 2) descargas eléctricas espontáneas y 3) dolor agudo, también quemante e irradiado por un dermatoma por el simple roce o tacto de una zona gatillo, frecuentemente situada en la piel de la zona periférica de la erupción. Precisamente estas características hacen que la NPH resulte especialmente incapacitante para quien la padece, deteriorando su calidad de vida (13,14).

Otra complicación frecuente es el HZ oftálmico (HZO), que afecta a un 10- 15% de los pacientes y puede producir queratitis, uveítis o glaucoma, dando lugar a la neuritis óptica y la ceguera en caso de cronificarse (13).

El HZ también puede ocasionar otras complicaciones mucho más infrecuentes, como las neurológicas, las cerebrovasculares y las cardiovasculares. Entre las primeras destacan la meningitis aséptica, encefalitis, mielitis o el síndrome de síndrome de Ramsay Hunt, que puede causar parálisis facial y pérdida auditiva (15- 18).



Entre los trastornos cerebrovasculares y cardiovasculares se encuentran el ictus, ataque isquémico transitorio y el infarto de miocardio (19,20).

● Impacto en calidad de vida

Aunque el HZ es una enfermedad autolimitada, el dolor y el picor de las lesiones y la NPH pueden ser intensos, pudiendo producir alteraciones del sueño e incluso depresión y ansiedad graves. Estos cuadros de ansiedad pueden durar semanas o meses, habiéndose descrito una probabilidad de suicidio más elevada que en la población general en adultos mayores con NPH que sufren dolor crónico (21).

El dolor del HZ es debilitante y tiene un impacto notable en la calidad de vida del paciente, pudiendo implicar pérdidas/ausencias laborales, depresión como ya se ha comentado y aislamiento social. En las evaluaciones de la calidad de vida de pacientes con HZ, todas las dimensiones están notablemente afectadas (21).

Recientemente ha sido publicado el primer estudio que evalúa la calidad de vida de pacientes con HZ en España. En el día 0, el 80,1% de los pacientes reportó dolor intenso/muy intenso y el 46,2% dolor muy intenso. En toda la cohorte estudiada, las puntuaciones elevadas en el ítem "dolor" se redujeron más lentamente en personas más mayores. El sueño fue el componente de la actividad de la vida diaria más afectado seguido de otros aspectos como el estado de ánimo, el disfrute de la vida y la actividad general (22).

Por tanto, el zóster y sus complicaciones suponen una afectación en la calidad de vida y en las actividades de la vida diaria de quienes lo padecen, y, es proporcional a la carga de enfermedad, entendida como la relación entre la intensidad del dolor y otras molestias según el tiempo que permanecen. La carga clínica y social están directamente relacionadas con un importante impacto económico y por este motivo se considera que, aunque el HZ presenta una baja mortalidad, sus complicaciones constituyen un importante problema de Salud Pública en España y en países de nuestro entorno (23).

● Epidemiología del Herpes Zóster

El HZ está asociado a una carga significativa tanto clínica, como social y económica (23,24).

A nivel mundial, la tasa de incidencia (TI) de HZ oscila entre 3 y 5 casos/1.000 personas-año y se ve incrementada a 5,23-10,9 casos/1.000 personas-año en personas por encima de los 50 años. Se ha observado un incremento en la TI en las últimas décadas debido al envejecimiento poblacional, una tendencia epidemiológica que se mantiene a día de hoy y que es independiente de la zona geográfica (24).

En España, se estima que la TI de HZ en la población general en el periodo 2014-2018 fue de 351,6 casos por 100.000 personas. La TI de HZ aumenta con la edad, observándose un punto de inflexión a partir de los 50 años y alcanzándose el máximo en el grupo de edad de 80-84 años, con 877,1 casos por 100.000 personas (Figura 4). El efecto de la edad sobre la carga de enfermedad hace que el 68,8% de todos los casos de HZ en nuestro país ocurran en personas de 50 o más años (23).

Para el desarrollo de la NPH, la edad también es el principal factor de riesgo ya que el 91,4% de las hospitalizaciones por NPH ocurren en personas de 50 o más años y el 83,2% en personas de 60 o más años (23).

Del mismo modo, las hospitalizaciones, tanto por HZ como por NPH, también se ven incrementadas con la edad. Esto se traduce en que la mayor gravedad de la enfermedad también tenga lugar a partir de los 50 años. En el caso de las hospitalizaciones por NPH, este número crece sostenidamente a partir de esta edad hasta llegar al máximo en las personas de 80-84 años. Como resultado de ello, el 91,4% de las hospitalizaciones por NPH en España tiene lugar en personas de 50 o más años (23).

Más allá de la edad, existen otros factores de riesgo para el desarrollo de HZ. Entre ellos destacan los estados de inmunosupresión a causa de determinadas patologías o tratamientos, los antecedentes familiares de HZ, el trauma físico, el estrés psicológico y la existencia de comorbilidades comunes entre los adultos mayores. Recientemente también se ha observado que la infección por COVID-19 podría ser otro potencial factor de riesgo de HZ (25-27).

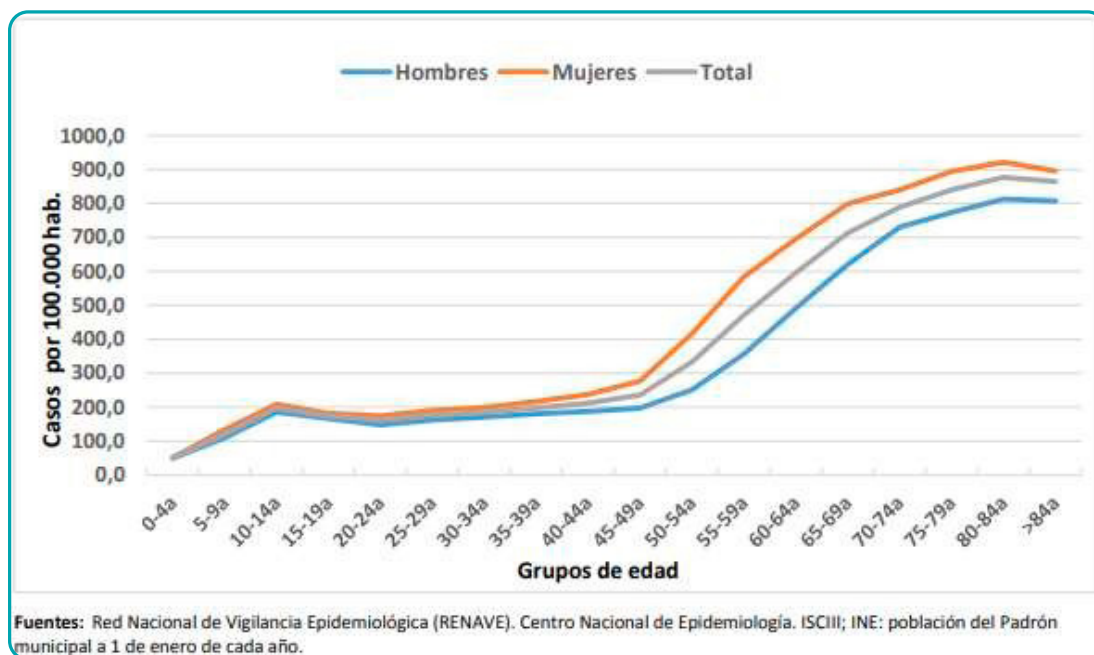


Figura 4.- Incidencia de herpes zóster por 100.000 habitantes, por grupo de edad y sexo. España, 2014-2018
Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, marzo 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf

● Carga de enfermedad por HZ en pacientes respiratorios crónicos

Las enfermedades respiratorias crónicas, como la EPOC y el asma, han sido identificadas como factores de riesgo del HZ y de la NPH. En el caso concreto de los pacientes con EPOC, diversos estudios señalan que esta patología subyacente aumenta el riesgo, la gravedad y el impacto de los episodios de HZ (25,28).

En este sentido, una exhaustiva revisión sistemática incluyó más de 80 estudios y evaluó el riesgo de HZ en sujetos con varias enfermedades concomitantes, entre ellas la EPOC. Se demostró que los pacientes con esta patología presentaban un mayor riesgo de HZ, con un riesgo relativo (RR) de 1,41 (IC 95%: 1,28-1,55, $P \leq 0,0001$) (25).

En línea con lo anterior, según un estudio de cohortes llevado a cabo en Taiwán, se observó que el riesgo de padecer HZ en los pacientes con EPOC era mayor que el de la población general (aHR = 1,67; IC 95%: 1,43-1,96). Además, dentro de los sujetos que presentaban EPOC, el riesgo de desarrollar HZ era superior en los pacientes tratados con corticoides inhalados (aHR = 2,09; IC 95%: 1,38-3,16) y todavía era mayor en aquellos que recibían corticoides orales (aHR = 3,00; IC 95% 2,40-3,75) (29).

Este mismo análisis apunta a que cada vez hay más evidencia de que la EPOC podría ser considerada una enfermedad autoinmune, ocasionando una inflamación sistémica crónica que tiene un impacto más allá de las vías respiratorias y los pulmones. Dado que se ha descrito que varias enfermedades inmunomediadas (por ejemplo, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal) están asociadas a un mayor riesgo de HZ, los autores plantean la hipótesis de que la alteración de la función inmunitaria hallada en la EPOC puede aumentar el riesgo de estos pacientes de desarrollar HZ. Además de ello, los corticoides inhalados o sistémicos utilizados como tratamiento de la EPOC pueden aumentar la susceptibilidad al HZ al disminuir la función inmunitaria normal (29).

Esta mayor vulnerabilidad de los pacientes con EPOC tratados con corticoides también se ha visto a nivel nacional. En un gran estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo en la Comunidad Valenciana se incluyeron a 2.289.485 personas mayores de 49 años, entre los que se encontraban 161.317



pacientes con EPOC. Dentro de este último grupo, 29.708 de estos pacientes estaban en tratamiento con corticoides inhalados (EPOC-ICS). Tras realizar un seguimiento de estos individuos entre 2009 y 2014, se observó que el riesgo de HZ aumentó un 45% y un 61% en los pacientes con EPOC y EPOC-ICS, respectivamente, en comparación con los pacientes sin EPOC (1,45 y 1,61 con un IC95% de 1,41-1,5 y 1,52-1,71, respectivamente). Además, los pacientes con EPOC consumieron más recursos sanitarios asociados al HZ que los pacientes sin EPOC al menos, durante los EPOC durante los 6 meses posteriores al episodio de HZ (30).

Más allá del mayor riesgo de HZ, también se ha descrito recientemente que los pacientes con EPOC podrían tener un riesgo incrementado de presentar recurrencias de HZ o de desarrollar complicaciones como la NPH (31,32).

En un estudio de cohortes retrospectivo, basado en datos de diferentes seguros médicos de Alemania (2007-2018), se observó que los pacientes con EPOC, asma, enfermedad coronaria, depresión y artritis reumatoide tenían, de media, un incremento del 30% en el riesgo de desarrollar HZ en comparación con los pacientes sin ninguna enfermedad de base. El análisis de la recurrencia indicó que los pacientes con al menos una enfermedad de base de los subgrupos de edad de 18-49 y de 50-59 años tenían mayor riesgo de padecer HZ recurrente. Independientemente de los grupos de edad, el riesgo de desarrollar una segunda recurrencia era de dos a tres veces mayor que el riesgo de desarrollar una primera recurrencia (31).

En paralelo, otro estudio de cohortes retrospectivo a partir de bases de datos de EEUU donde se incluían individuos ≥ 50 años (2013-2018), demostró que los pacientes con EPOC presentaban no solo un mayor riesgo de HZ sino también de NPH respecto a los sujetos sanos. De esta forma, la incidencia de NPH fue de 104,1 casos NPH/1.000 personas-año en pacientes con EPOC mientras que fue de 60,3 casos de NPH/1.000 personas-año en población sana (32,33).

Esta mayor susceptibilidad de los pacientes con EPOC al HZ y sus complicaciones se traduce en un mayor consumo de recursos sanitarios y, por tanto, en una mayor carga económica directa. Los resultados de este último análisis realizado en EEUU señalan que el uso de recursos sanitarios asociados a EPOC y por todas las causas, así como los costes económicos de cualquier causa fueron mayores en los individuos con EPOC ≥ 50 años y HZ en comparación con aquellos sujetos sin EPOC durante el primer año del periodo de observación tras el diagnóstico de HZ (32).

Por todo ello, las estrategias preventivas frente al HZ serían beneficiosas para reducir esta carga aumentada de enfermedad en los pacientes con EPOC (32).

● Tratamiento

El tratamiento del HZ es complejo y requiere de un enfoque terapéutico que, en muchas ocasiones, está basado en diferentes tipos de fármacos. Los objetivos principales en el tratamiento del HZ son limitar la extensión y gravedad de las lesiones, evitar la diseminación de la enfermedad y reducir o aliviar el dolor (34).

Las directrices basadas en datos científicos de la American Association of Family Physician (AAFP) y la Academia Europea de Dermatología y Venereología (European Academy of Dermatology and Venereology - EADV) recomiendan antivirales para el tratamiento del HZ y el control del dolor en la fase aguda (35-37).

Hay que tener en cuenta que los tratamientos antivirales para el HZ deben administrarse en las 72 horas siguientes a la aparición de la erupción vesicular. No obstante, el diagnóstico preciso en esta ventana de tiempo tan pequeña hace que, en algunos casos, el tratamiento antiviral comience demasiado tarde para ejercer sumáximo beneficio. Los antivirales actúan reduciendo o bloqueando la replicación viral, lo que se cree que interviene en el alivio del dolor y en el acortamiento de la duración de los síntomas. Los tratamientos antivirales habituales actuales utilizados para tratar el HZ son aciclovir oral, valaciclovir, famciclovir o brivudina aunque existen otras alternativas para casos concretos como pueden ser los sujetos inmunocomprometidos (Tabla 1) (34,36-39).



Fármaco antiviral*	Dosis	Frecuencia	Duración
Valaciclovir (v.o.)	1.000 mg	3 veces/día	7 días
Aciclovir (v.o.)	800 mg	5 veces/día	7 días
Aciclovir (i.v.)	8-10 mg/kg	3 veces/día	7-10 días
Famciclovir (v.o.)	250 mg	3 veces/día	7 días
Brivudina (v.o.)	125 mg	1 vez/día	7 días
Foscarnet (i.v.)	40 mg	3 veces/día	14 días

*Existe la posibilidad de la administración i.v. del aciclovir, indicado en pacientes con enfermedad grave y aquellos en situaciones de inmunocompromiso. La brivudina dispone de menos estudios y podría ser de mayor utilidad en pacientes con deterioro de la función renal. El foscarnet es el tratamiento de elección en inmunocomprometidos que presenten resistencias a aciclovir (40). **v.o.: vía oral; i.v.: vía intravenosa**

Tabla 1.- Tratamiento antiviral estándar para el HZ
España A, Redondo P. Actualización en el tratamiento del herpes zóster. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97(2): 103-14

Los antivirales presentan algunas limitaciones: carecen de utilidad una vez que la enfermedad progresa y se instaura la NPH; y no son capaces de prevenir el desarrollo de complicaciones como la NPH (34). En muchos casos, se requiere un tratamiento específico para el dolor, que debe seguir la escala analgésica de la OMS. Según la misma y de acuerdo con la intensidad del dolor y las características del individuo, se establecen las siguientes aproximaciones terapéuticas (37):

- Dolor leve: AINE u otros fármacos no opioides
- Dolor moderado: no opioides en combinación con analgésicos opioides débiles
- Dolor intenso: no opioides en combinación con opioides potentes

El dolor de la NPH es un dolor neuropático que responde mal a los analgésicos convencionales, a los antiinflamatorios no esteroideos y en general a los opiáceos. Por este motivo, su tratamiento es complejo y, en ocasiones, desalentador. Consisten una combinación de opciones terapéuticas con dos o más fármacos para lograr un alivio eficaz del dolor pero, en ningún caso, curan la NPH (41).

El tratamiento de la NPH consta de (36):

- Tres clases principales de medicamentos orales: antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina), anticonvulsivantes (gabapentina, carbamazepina) y opioides (oxicodona).
- Dos fármacos tópicos: capsaicina y parches de lidocaína.

No obstante, aunque se empleen todas las opciones disponibles, algunos casos resultan prácticamente intratables, siendo aconsejable remitir al paciente a un médico experto en el tratamiento del dolor ante un fracaso inicial y presencia de dolor intenso. Adicionalmente, otra limitación son las posibles complicaciones debidas a interacciones medicamentosas que tienen lugar tras la combinación de algunos de los fármacos anteriormente descritos (41,42). Por todo lo anterior, a día de hoy, la única forma de prevenir el HZ y sus complicaciones como la NPH es la vacunación (43).

● Vacunación frente al Herpes Zóster

El objetivo que persigue la vacunación frente al HZ es reforzar la inmunidad celular específica frente al VVZ para así impedir la reactivación del virus tras la primoinfección (varicela) (29,46).

En nuestro país actualmente hay dos vacunas autorizadas frente a HZ: la vacuna ZVL (Zostavax®)¹ y la vacuna HZ/su (Shingrix®). En el caso de ZVL, está indicada para la prevención del HZ y la NPH en personas de 50 y más años y está contraindicada en sujetos inmunocomprometidos. En el caso de HZ/su, la vacuna está indicada para la prevención del HZ y la NPH en personas de 50 y más años y también en adultos a partir de los 18 años que tienen un mayor riesgo de HZ, entre las cuales se encuentran los individuos inmunocomprometidos (Tabla 2).



En el momento de publicación de este manual, Zostavax ha cesado su comercialización en España, tal y como se indica en la siguiente web del Centro de Información online de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>

	Zostavax (ZLV)	Shingrix (Hz/su)
Composición	Virus vivos atenuados (VVZ, cepa Oka/Merck) ≥ 19.400 UFP	50µg glicoproteína E recombinante del VVZ, adyuvada con AS01B
Indicación	Prevención del HZ y NPH en individuos de ≥50 años	Prevención del HZ y NPH en: <ul style="list-style-type: none"> • Individuos de ≥50 años • Adultos ≥ 18 años que tienen un mayor riesgo de HZ
Pauta	1 dosis. Se desconoce la necesidad de una dosis de refuerzo.	2 dosis separadas por un intervalo mínimo de 2 meses Los individuos que son o podrían llegar a ser inmunodeficientes o inmunodeprimidos podrían beneficiarse de un esquema de vacunación acelerado, administrando la segunda dosis entre 1 y 2 meses después de la dosis inicial No se ha establecido la necesidad de administrar dosis de recuerdo
Vía de administración	Intramuscular o subcutánea, región deltoidea	Intramuscular, región deltoidea
Administración concomitante con otras vacunas	<ul style="list-style-type: none"> • Gripe inactivada • PPV23 	<ul style="list-style-type: none"> • Gripe inactivada no adyuvada • PPV23 • dTpa • VNC13
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad principio activo/excipientes. • Inmunodeficiencia primaria o adquirida • Tratamiento inmunosupresor • Tuberculosis activa no tratada 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad a principio activo o excipientes.

UFP: Unidades formadoras de placas; AS01B: Sistema adyuvante formado basado en liposomas que contiene dos sustancias inmunoestimulantes, MPL y QS21, que inducen potentes respuestas inmunitarias tanto celulares como humorales frente al antígeno vacunal.

Tabla 2.- Resumen de las características de Zostavax y Shingrix. Elaboración propia a partir de Pan CX et al. *Ther Adv Vaccines Immunother* 2022 y Min JY et al. *J Infect.* 2022 (45,46)

● Diseño y composición de las vacunas frente al HZ

ZVL es una vacuna viva atenuada formada por la cepa vacunal Oka del VVZ, la misma que se incluye en las vacunas frente a la varicela. En este caso y a diferencia de la vacuna frente a la varicela, ZVL contiene una mayor cantidad del virus vacunal, aproximadamente 15 veces superior (47).

En el caso de HZ/su, se trata de una vacuna recombinante adyuvada de subunidades compuesta por un antígeno, la glicoproteína E (gE), y por el sistema adyuvante AS01B:



- La gE constituye la glicoproteína más abundante de la superficie del VVZ y juega un papel clave en la entrada del virus a la célula, en la replicación viral y en la diseminación de la infección célula a célula. Se expresa en lesiones dérmicas y en ganglios durante los episodios de HZ. Todo lo anterior convierte a la gE en una diana para la respuesta inmunitaria humoral (anticuerpos) y celular (48-54).
- El sistema adyuvante AS01_B está compuesto, a su vez, por tres elementos (49-55):
 - a. MPL (Monofosforil lípido A) es un lipopolisacárido detoxificado de la pared de *Salmonella Minnesota* que estimula la inmunidad adaptativa (humoral y celular) a través de mecanismos de la inmunidad innata.
 - b. QS21 (Fracción 21 de la *Quillaja Saponaria*) es una saponina natural purificada y extraída del árbol *Quillaja saponaria molina* del cual recibe el nombre. Potencia tanto las respuestas inmunitarias humorales como celulares.
 - c. Liposoma, que envuelve a estas dos sustancias inmunoestimulantes (MPL y QS21) y permite su liberación.

La composición del AS01_B permite la inducción sinérgica y transitoria de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, lo cual hace posible alcanzar respuestas inmunitarias potentes y duraderas frente al VVZ (Figura 5).

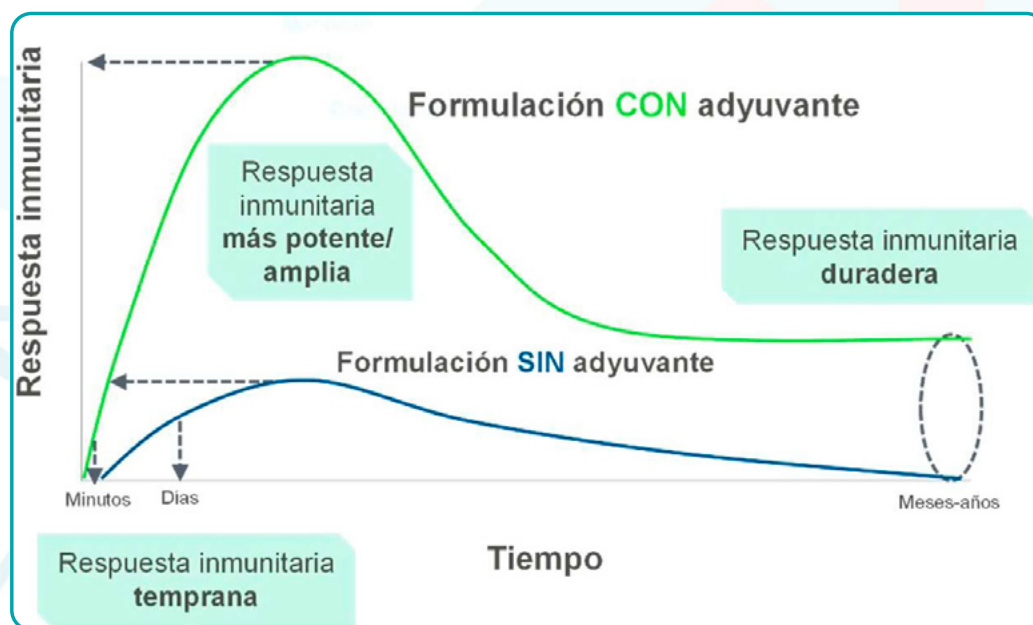


Figura 5.- Diferencias en la respuesta inmunitaria inducida por una formulación adyuvada vs. sin adyuvante. Garçon N et al. Vaccine adjuvants. En: Garçon N, Stern PL, Cunningham AL, Standberry LR, eds. Understanding Modern Vaccines: Perspectives in vaccinology. Vol 1. Amsterdam: Elsevier; 2011:Cap. 4

• Eficacia y efectividad de las vacunas frente a HZ y sus complicaciones

En el caso de **ZVL**, los dos principales ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que han evaluado la eficacia vacunal son el estudio ZEST (n=22.439; 50-59 años) y el estudio SPS (n=38.546; ≥60 años). La eficacia frente a HZ en la población entre 50 y 59 años fue de 69,8% (ZEST) y, en individuos por encima de los 60 años sometidos a un seguimiento de 3,1 años fue del 51,3% frente a HZ y del 66,5% frente a NPH (SPS). La protección frente al HZ disminuía con la edad, siendo del 38% en sujetos ≥70 años y del 18% en aquellos ≥80 años (SPS) (55,56).

En el estudio de extensión con participantes del SPS se observó también una disminución de la eficacia a lo largo del tiempo. Los estudios en la práctica clínica habitual también confirmaron esto mismo, tanto sobre la incidencia de HZ como de NPH. Esta reducción de eficacia y efectividad con el tiempo se corresponden con los resultados en la respuesta inmunitaria, ya que la respuesta celular es menor a mayor edad del paciente y, además, disminuye notablemente entre las 6 semanas y el primer año tras la vacunación, con una caída notable el sexto año (23).



En el caso de **HZ/su**, el desarrollo clínico se centró en dos grandes pilares: los adultos sanos por encima de los 50 años y los inmunocomprometidos por encima de los 18 años de edad (23).

El desarrollo en adultos sanos se basó en dos grandes ensayos clínicos pivotaes de fase III, aleatorizados, observador ciego, multinacional y controlado con placebo:

- a. ZOE 50, llevado a cabo en adultos ≥ 50 años, estratificados por grupo de edad (N=15.411). Se observó una eficacia frente a HZ del 97,2 % (IC 95 %: 93,7- 99,0; $p < 0,001$) en individuos ≥ 50 años, que se mantuvo en rangos similares independientemente de los grupos de edad estudiados (50-59, 60-69, ≥ 70 años) durante el periodo de seguimiento de 3,2 años (Figura 6) (52).
- b. ZOE-70, llevado a cabo de manera simultánea al estudio ZOE-50, que evaluó la eficacia de Shingrix frente a HZ y NPH en sujetos ≥ 70 años, así como la seguridad de la vacuna. Para aumentar la potencia estadística de los datos en individuos ≥ 70 años, se realizó un análisis combinado del ZOE-50 y ZOE-70 (N=16.596), donde se observó que la eficacia de Shingrix frente a HZ fue del 91,3 % (IC 95 %: 86,8-94,5; $p < 0,0001$) en los participantes ≥ 70 años, siendo similar para los grupos de 70-79 y ≥ 80 años en el período de seguimiento de 3,8 años (Figura 6). Adicionalmente, en dicho análisis se obtuvo una eficacia vacunal frente a NPH en individuos ≥ 70 años del 88,8 % (IC 95 %: 68,7-97,1; $p < 0,001$) y del 91,2 % (IC 95 %: 75,9-97,7; $p < 0,001$) en aquellos ≥ 50 años. Shingrix también redujo de forma significativa otras complicaciones del HZ diferentes a NPH, con una eficacia del 91,6 % (IC 95 %: 43,3-99,8; $p = 0,004$) en los participantes ≥ 70 años y del 93,7 % (IC 95 %: 59,5-99,9; $p < 0,001$) en sujetos ≥ 50 años (57).

Grupo de edad (años)	ZOE-50	Grupo de edad (años)	ZOE-50 y ZOE-70 Análisis preespecificados y agrupados
≥ 50	97,2 % (93,7-99,0)	≥ 70	91,3 % (86,8-94,5)
50-59	96,6 % (89,6-99,3)	70-79	91,3 % (86,0-94,9)
60-69	97,4 % (90,1-99,7)	≥ 80	91,4 % (80,2-96,9)
≥ 70	97,9 % (87,9-100)		

Figura 6.- Eficacia vacunal de HZ/su frente a HZ en diferentes grupos de edad.

Lal H et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015; 372(22): 2087-96
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(11): 1019-32.

En cuanto al seguimiento a largo plazo, se puso en marcha un estudio de extensión de los ensayos ZOE-50/70, del cual se dispone de datos intermedios de eficacia a largo plazo. La eficacia vacunal frente a HZ fue del 89% (IC 95% "85,6-91,3%) en el periodo desde 1 mes tras la vacunación hasta los aproximadamente 10 años de seguimiento. Otros estudios de seguimiento de hasta 10 años y modelos matemáticos indican que la respuesta inmunitaria podría mantenerse durante 20 años o más (58,59).

Hasta el momento se han publicado tres estudios de efectividad. Uno de ellos incluyó adultos sanos mayores de 50 años y demostró una efectividad global del 85,5% tras recibir la pauta completa de vacunación. El segundo de los estudios se llevó a cabo en personas mayores de 65 años e incluyó no solo a sujetos sanos sino también a inmunocomprometidos (con enfermedades autoinmunes) con o sin la pauta completa de vacunación. Tras analizar la efectividad en individuos que habían recibido las 2 dosis, se observó una efectividad del 70,1% frente a HZ, incluso en una población altamente heterogénea como ésta. El tercer estudio, recientemente publicado, fue realizado en adultos sanos a partir de los 50 años que habían recibido la pauta completa de 2 dosis. En línea con el primero de los estudios, de diseño similar, se observa una efectividad frente a HZ del 83,5%. Además, se obtuvo una reducción del 93,3% de los casos de HZ oftálmico (60,61).



Por tanto, los datos de la vacunación con HZ/su en la vida real muestran una efectividad alta en la prevención de HZ y NPH en personas a partir de los 50 años, incluyendo personas muy mayores, con enfermedades autoinmunes y con inmunodepresión, así como en personas previamente vacunadas con ZVL (23).

● Uso de las vacunas frente a HZ en pacientes respiratorios crónicos

Ambas vacunas se han utilizado en pacientes con patología crónica, incluyendo los pacientes respiratorios crónicos. En un ensayo clínico aleatorizado en el que se utilizó la vacuna ZVL en personas de 60 y más años con o sin patología crónica (EPOC o diabetes) no se observaron diferencias en la respuesta inmunitaria entre ambos grupos (62).

Respecto a la vacuna **HZ/su**, aunque los adultos con inmunosupresión se excluyeron de los ensayos ZOE-50/70, se incluyeron personas con otras patologías comunes en la población adulta y mayor. El 82,3% de las personas vacunadas y el 82,7% de las del grupo control padecían una o más de las siguientes patologías: asma, otros trastornos respiratorios como EPOC, hipertensión arterial, osteoartritis, otros trastornos vertebrales, dislipemia, diabetes, osteoporosis/osteopenia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastorno del sueño, enfermedades prostáticas, hipotiroidismo, depresión, enfermedad cardíaca coronaria, cataratas y trastornos renales (63).

La eficacia frente a HZ obtenida tras la vacunación con HZ/su en estos pacientes fue superior al 84% en todos los casos, manteniéndose en línea con la eficacia global de la vacuna observada en los ensayos ZOE-50/70. En el caso de los pacientes asmáticos, la eficacia vacunal fue del 88,8% (IC 95%: 63,6-97,8) y en los pacientes con EPOC y otras patologías respiratorias diferentes del asma, del 84,5% (IC 95%: 46,4-97,1). Asimismo, se observó que la eficacia se mantenía >90% con independencia del número de enfermedades concomitantes que presentaban los sujetos (63).

● Seguridad de las vacunas frente a HZ

En cuanto a **ZVL**, la seguridad y reactogenicidad fue evaluada en los estudios SPS y ZEST. En general, la vacuna fue bien tolerada y los acontecimientos adversos graves (AAGs) tras la administración de la vacuna fueron poco frecuentes, y similares tanto en el grupo que recibió la vacuna como en el que recibió el placebo. Las reacciones adversas locales más frecuentes fueron el eritema, tumefacción, calor local, dolor y prurito; la mayoría de intensidad leve. Adicionalmente, se describieron casos de erupciones cutáneas similares al HZ o a varicela (55,56).

Las reacciones adversas sistémicas más frecuentes fueron la cefalea, el sarpullido y el dolor en una extremidad, siendo la mayoría de estas reacciones de intensidad leve (55,56).

En el caso de **HZ/su**, los datos obtenidos de varios estudios no muestran ninguna señal que cuestionara la seguridad de la vacuna, la cual fue evaluada en 8 ensayos clínicos. En general, a pesar de que HZ/su es reactogénica al ser una vacuna adyuvada, se considera que es una vacuna segura y con un perfil de reactogenicidad aceptable dado que las reacciones adversas tanto locales como sistémicas son de carácter leve o moderado y son autolimitadas en el tiempo. En adultos sanos a partir de los 50 años de edad, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor en la zona de inyección, mialgia, fatiga y cefalea. La mayoría de estas reacciones fueron de corta duración (duración media de 2 a 3 días). Por todo ello, el perfil de riesgo-beneficio de esta vacuna continúa siendo positivo (52,57).

● Recomendaciones de vacunación frente a HZ

Actualmente diversos países recomiendan la vacunación frente a HZ, entre los cuales se encuentran EEUU, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Israel y hasta 15 países europeos (incluyendo España) (23).

Dentro de estos países, los hay que recomiendan de forma preferencial el uso de HZ/su, como es el caso de EEUU, Canadá o España (23).

En nuestro país, las recomendaciones de vacunación frente a HZ aprobadas por la Comisión de Salud Pública indican incorporar la vacunación con HZ/su en adultos mayores de 18 años de edad pertenecientes a 6 grupos de riesgo (personas sometidas a trasplante de progenitores hematopoyéticos,



receptores de trasplante de órgano sólido, personas en tratamiento con fármacos anti-JAK, personas infectadas por VIH, hemopatías malignas y tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia) y también la vacunación sistemática en las cohortes de población general de 65 y 80 años. Al margen de estos grupos y cohortes financiadas, la vacunación encuentra disponible en farmacias para toda aquella población para la que esté indicada según ficha técnica (23).

A nivel nacional, al igual que sucede en muchos otros países, las recomendaciones oficiales de vacunación también indican vacunar con HZ/su a las personas que hubieran recibido anteriormente ZVL y recogen que la vacunación con HZ/su en personas que hayan padecido un episodio previo de HZ es segura (23).

● Recomendaciones de vacunación frente a HZ en pacientes respiratorios

A nivel internacional, son ya varias las autoridades sanitarias que recomiendan la vacunación frente a HZ de pacientes respiratorios como los pacientes con EPOC o asma. Entre ellas, la CDC (EEUU), el STIKO (Alemania), así como las autoridades de Suiza, Italia y algunas regiones de Canadá tienen recomendaciones preferenciales de HZ/su (43, 64-68).

Asimismo, las últimas guías GOLD (2022) incluyen entre las recomendaciones de vacunación para pacientes EPOC, la vacunación con HZ/su en todos aquellos pacientes a partir de los 50 años de edad. Se trata de la primera vacuna no respiratoria incluida en una publicación de la guía GOLD. Además, estas guías reconocen la carga de HZ en pacientes con EPOC y la importancia de proteger a esta población (69).

● Conclusiones

El HZ constituye una enfermedad dolorosa causada por la reactivación del VVZ que permanece latente en los ganglios sensoriales de los pacientes tras la primoinfección (varicela). El dolor y las complicaciones asociados al HZ impactan de manera significativa en la vida diaria de los pacientes afectando aspectos físicos, psicológicos, sociales y funcionales.

La evidencia disponible constata que la EPOC es un factor de riesgo para el HZ y la NPH, asociándose a una importante carga económica directa. Por todo ello, la prevención de esta enfermedad resulta esencial (26,28,35).

Actualmente existen dos vacunas en nuestro país para prevenir la aparición del HZ y sus complicaciones: ZVL y HZ/su. Gracias a su diseño, HZ/su ha demostrado una eficacia vacunal frente a HZ >90% en todos los grupos de edad en adultos inmunocompetentes ≥50 años, manteniéndose constante en el tiempo y sin verse afectada por la presencia de comorbilidades de tipo respiratorio, como el asma o la EPOC. Además, HZ/su demostró un perfil de seguridad y reactividad clínicamente aceptable (23).

HZ/su está recomendada en diversos países, entre ellos España, para la prevención del HZ y sus complicaciones en población adulta. Algunos de estos países, como EEUU, Canadá, Italia, Suiza y Alemania incluyen en estas recomendaciones a los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC (23, 43,64-68).

Las guías GOLD 2022 recomiendan la vacunación con HZ/su en pacientes con EPOC, al igual que recogen otras vacunas beneficiosas para este tipo de población como la vacuna antigripal, frente a neumococo, dTpa y COVID-19 (69).

● Bibliografía

1. Heyman D. *Control of communicable diseases. Manual. 20th edition. American Public Health Association. Washington, 2015*
2. Govern UK. *Green book. Shingles (Herpes Zoster) Chapter 28. Last updated 2016. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/shingles-herpes-zoster-the-green-book-chapter-28a> Acceso: junio 2022*
3. Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. *Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. Nat Rev Microbiol. 2014;12(3):197-210.*



4. Li Q, Ali MA, Cohen JI. Insulin degrading enzyme is a cellular receptor mediating varicella-zoster virus infection and cell-to-cell spread. *Cell*. 2006;127(2):305-16.
5. Storlie J, Maresova L, Jackson W et al. Comparative analyses of the 9 glycoprotein genes found in wild-type and vaccine strains of varicella-zoster virus. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197 Suppl 2:S49-S53.
6. Cole NL, Grosezz C. Membrane fusion mediated by herpesvirus glycoproteins: the paradigm of varicella-zoster virus. *Rev Med Virol*. 2003;13(4):207-22.
7. Gnann JW. Human herpesviruses: Varicella and Herpes zoster. En: Kaslow RA, Stanberry LR, Le Duc JW. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control* (5 ed). Springer, 2014.
8. Ministerio de Sanidad. *Varicela, Epidemiología y Situación Actual, Vacunas: características y Eficacia/ Efectividad, Recomendaciones de Vacunación y sus implicaciones en Salud Pública*. Mayo 2005. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/VA_RICE-LA1.pdf Acceso: junio 2022
9. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1338-43
10. Oliver SL, Yang E, Arvin AM. Varicella-Zoster Virus Glycoproteins: Entry, Replication, and Pathogenesis. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2016;3(4):204-215.
11. Viral disease. En: Fitzpatrick's, editor. *Dermatology in general medicine*. 6th ed. Ohio: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2003. p. 2070.
12. Varicella zoster viral disease. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:983-98.
13. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004833. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004833>
14. Zarranz JJ *Neurología* (6.a ed.). Barcelona: Elsevier Health Sciences, 2018; 280-285.
15. Meyers JL, Candrilli SD, Rausch DA, Yan S, Patterson BJ, Levin MJ. Costs of herpes zoster complications in older adults: A cohort study of US claims database. *Vaccine*. 2019;37(9):1235-44.
16. Nakajima H et al. Neurological complications of varicella-zoster virus infection. En: Thomasini Human Herpesvirus Infection - Biological Features, Transmission, Symptoms, Diagnosis and Treatment. InTechOpen, 2019.
17. Kang JH et al. Increased Risk of Guillain-Barre´ Syndrome following Recent Herpes Zoster: A Population-Based Study across Taiwan *Clin Infect Dis* 2010;5:525-530
18. Zandian A, Osiro S, Hudson R, Ali IM, Matusz P, Tubbs SR, et al. The neurologist's dilemma: a comprehensive clinical review of Bell's palsy, with emphasis on current management trends. *Med Sci Monit*. 2014;20:83-90.
19. Erskine N, Tran H, Levin L, Ulbricht C, Fingerroth J, Kiefe C, et al. A systematic review and meta-analysis on herpes zoster and the risk of cardiac and cerebrovascular events. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181565.
20. Sundström K, Weibull CE, Söderberg-Löfdal K, Bergström T, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Incidence of herpes zoster and associated events including stroke--a population-based cohort study. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):488.
21. Bolton LL, Faller N, Kirsner RS. Herpes zoster (shingles) patient-centered wound outcomes: A literature review. *Adv Skin Wound Care*. 2021;34:239-48.
22. Díez-Domingo J, Curran D, Cambronero MDR, García-Martínez JA, Matthews S. Economic burden and impact on quality of life of herpes zoster in spanish adults aged 50 years or older: A prospective cohort study. *Adv Ther*. 2021;38:3325-41



23. Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, marzo 2021. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf Acceso: junio 2022
24. van Oorschot D, Vroiling H, Bunge E et al. A systematic literature review of herpeszoster incidence worldwide. *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17(6): 1714–1732.
25. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(1):ofaa005.
26. Kawai K, Yawn BP. Risk Factors for Herpes Zoster: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(Suppl 1):S313–4.
27. Bhavsar A, Lonnet G, Wang C, Chatzikonstantinidou K, Parikh R, Brabant Y, et al. Increased risk of herpes zoster in adults ≥ 50 years old diagnosed with COVID-19 in the United States. *Open Forum Infect Dis.* 2022; 9(5):ofac118.
28. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: A cohort study. *Neurology.* 2016;87(1):94–102.
29. Ya-Wen Yang et al. Risk of herpes zoster among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *CMAJ.* 2011;183(5):E275–80.
30. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J. Risk and impact of herpes zoster among COPD patients: a population-based study, 2009–2014. *BMC Infectious Diseases* 2018;18(1):203.
31. Batram M, Witte J, Schwarz M et al. Burden of Herpes Zoster in Adult Patients with Underlying Conditions: Analysis of German Claims Data, 2007–2018. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11:1009–1026.
32. Ghaswalla P, Thompson-Leduc P, Cheng WY, et al. Increased health care resource utilization and costs associated with herpes zoster among patients aged ≥ 50 years with chronic obstructive pulmonary disease in the United States. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2021;8(4):502–516.
33. Thompson-Leduc P et al. COPD is associated with an increased risk of herpes zoster: a retrospective analysis of a united states claims database from 2013– 2018. Presented at: CHEST Annual meeting 2020 (virtual event). October 18– 21, 2020. Disponible en: <https://chestmeeting.chestnet.org/> Acceso: junio 2022
34. España A, Redondo P. Update in the treatment of herpes zoster. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97(2):103–14.
35. Gnann JW. Human herpesviruses: Varicella and Herpes zoster. En: Kaslow RA, Stanberry LR, Le Duc JW. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control* (5 ed). Springer, 2014.
36. Saguil A, Kane S, Mercado M, Lauters R. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management. *Am Fam Physician.* 2017;96(10):656– 663.
37. Werner RN, et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(1):20– 29.
38. Bruxelle J, et al. Effectiveness of antiviral treatment on acute phase of herpes zoster and development of post herpetic neuralgia: review of international publications. *Med Mal Infect* 2012;42:53–8.
39. Whitley RJ, et al. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia now and in the future. *J Clin Virol* 2010;48:S20–8.
40. Gross GE, Eisert L, Doerr HW et al. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18:55–78.
41. Vicente D, Cilla G, Pérez-Trallero E. Tratamiento del Herpes Zoster. *Información Terapéutica de Sistema Nacional de Salud* 2003; 27: 82–89.



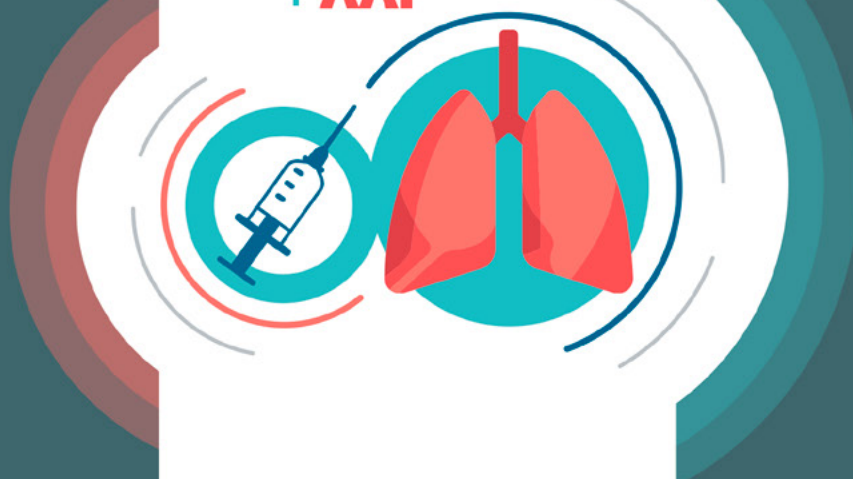
42. Mallick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *J Multidiscip Healthc.* 2016;9:447-454.
43. CDC. Shingles (Herpes Zoster) Vaccination. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/index.html> Acceso: junio 2022
44. Ghaswalla et al. Economic burden of herpes zoster among individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2021; 8(4):502-516
45. Pan CX, Lee MS, Nambudiri VE. Global herpes zoster incidence, burden of disease, and vaccine availability: a narrative review. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2022
46. Min JY, Mwakingwe-Omari A, Riley M et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥ 50 years: A randomized trial. *J Infect.* 2022 ;84(4):490-8.
47. Ficha Técnica Shingrix 09/2021, GSK
48. Didierlaurent AM, Morel S, Lockman L, **et al.** AS04, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. *J Immunol.* 2009;183(10):6186-97.
49. Kensil CR, Mo AX, Truneh A. Current vaccine adjuvants: an overview of a diverse class. *Front Biosci.* 2004;9:2972-88
50. Garçon N, Chomez P, Mechelen MV. GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives. *Expert Rev Vaccines.* 2007;6(5):723-39.
51. Dendouga N, Fochesato M, Lockman L, **et al.** Cell-mediated immune responses to a varicella-zoster virus glycoprotein E vaccine using both a TLR agonist and QS21 in mice. *Vaccine.* 2012;30(20):3126-35.
52. 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(22):2087-96.
53. Lecrenier N, Beukelaers P, Colindres R, **et al.** Development of adjuvanted recombinant zoster vaccine and its implications for shingles prevention. *Exp Rev Vaccines.* 2018;17(7):619-634.
54. Singh M, Srivastava I. Advances in vaccine adjuvants for infectious diseases. *Curr HIV Res.* 2003(3):309-320.
55. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, **et al.** A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352:2271-84.
56. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, Jr., McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, **et al.** Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis.* 2012;54:922-8.
57. Cunningham AL, **et al.** Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2016 Sep 15;375(11):1019-32.
58. Strezova A, **et al.** Long-term protection against herpes zoster (HZ) by the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV), interim efficacy, immunogenicity, and safety results up to 10 years after initial vaccination. *Open Forum Infect Dis;* 2022; ofac485, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac485>.
59. Hastie A, Catteau G, Enemuno A, **et al.** Immunogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: persistence and anamnestic response to additional doses administered 10 years after primary vaccination. *J Infect Dis.* 2021;224(12):2025-2034
60. Sun Y., Kimn E., Kong C.L. **et al.** Effectiveness of the recombinant zoster vaccine in adults aged 50 and older in the United States: a claims-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2021; ciab121
61. Izurieta H.S., Wu X., Forshee R. **et al.** Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) real-world effectiveness in the first two years post-licensure. *Clin Infect Dis* ciab 125



62. European Medicines Agency (EMA) (2007). EPAR Zostavax. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000674/WC500053460.pdf Acceso: junio 2022
63. Oostvogels et al, Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(12):2865- 2872.
64. INSPQ. Vaccination des personnes immunosupprimées âgées 18 a 49 ans et des adultes avec des maladies chroniques: vaccine sous-unitaire adjuvante contre le zona (Zona-SU). Disponible en : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2705> Acceso: abril 2022
65. Recommendations from the Standing Committee on Vaccination at the Robert Koch Institute - 2019/2020. Epid Bull 2019;34:313 - 364
66. Ministero della Salute Italia. Aggiornamento sulla vaccinazione contro Herpeszoster. Disponible en: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79080&parte=1%20&serie=null> Acceso: febrero 2022
67. Switzerland Federal Commission for vaccination. Evaluation of vaccines and vaccination against herpes zoster (ZOSTAVAX® AND SHINGRIX®). Disponible en: https://www.bag.admin.ch/dam/bag/en/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/empfehlungen-spezifische-erreger-krankheiten/herpes-zoster/evaluation-herpes-zoster-impfstoff-shingrix.pdf.download.pdf/EMP_211117_EKIF%20FOPH_Analytic%20Frame%20SHINGRIX_final.pdf Acceso diciembre 2021
68. Switzerland Federal Office for Public Health Weekly bulletin 47/2021. Disponible en: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/das-bag/publikationen/periodika/bag-bulletin.html> Acceso: diciembre 2021
69. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2022 Report. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/11/GOLD-REPORT-2022-v1.0-12Nov2021_WMV.pdf Acceso: junio 2022

●
●
●

Vacunación del Paciente Respiratorio en el Siglo XXI



Con la colaboración de:

