



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



REVISIÓN

Vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad del adulto. Actualización 2021 del posicionamiento del Grupo de Neumoexpertos en Prevención

E. Redondo^{a,*}, I. Rivero-Calle^{b,c,1}, E. Mascarós^{d,1}, J.E. Yuste^e, M. Fernández-Prada^f, D. Ocaña^g, I. Jimeno^h, A. Gilⁱ, J. Molina^j, J.L. Díaz-Maroto^k, M. Linares^l, F. Martín-Torres^{b,c,1} y en nombre de Neumoexpertos en Prevención[◇]

^a Medicina de Familia, Grupo de Actividades Preventivas y Salud Pública SEMERGEN, Centro de Salud Internacional, Ayuntamiento de Madrid, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Sección de Pediatría Clínica, Infectológica y Traslacional, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Genética Vacunas e Infecciones Pediátricas (GENVIP), Instituto de Investigación de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^d Medicina de Familia, Departamento de Salud Hospital la Fe, Consultorio Auxiliar Arquitecto Tolsá, Valencia, España

^e Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III y CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

^f Unidad de Vacunas, Servicio Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Vital Álvarez Buylla, Mieres, Asturias, España

^g Medicina de Familia, Centro de Atención Primaria Algeciras-Norte, Algeciras, Cádiz, España

^h Medicina de Familia, Centro de Salud Isla de Oza, Madrid, España

ⁱ Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

^j Medicina de Familia, Centro de Atención Primaria Francia, Fuenlabrada, Madrid, España

^k Medicina de Familia, Centro de Atención Primaria de Guadalajara, Guadalajara, España

^l Medicina de Familia, Microbiología clínica, Miembro del Grupo de Enfermedades Infecciosas de SEMERGEN. Fundación iO, España

Recibido el 3 de abril de 2021; aceptado el 8 de junio de 2021

PALABRAS CLAVE

Neumonía adquirida en la comunidad;
Vacunación antigripal;

Resumen La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) continúa siendo una causa importante de morbimortalidad en adultos. El objetivo de este trabajo es actualizar la guía práctica de prevención de la NAC mediante vacunación en España desarrollada en 2016 y actualizada en 2018, en función de las vacunas y las evidencias disponibles mediante revisión bibliográfica y opinión de expertos. La llegada de la COVID-19 como nueva causa de NAC y la reciente aprobación y disponibilidad de cuatro vacunas seguras y eficaces constituyen el cambio más

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: redondome@madrid.es (E. Redondo).

¹ Estos autores han contribuido de forma similar al manuscrito.

[◇] Neumoexpertos en Prevención (www.neumoexpertos.org), Grupo nacional de trabajo en la prevención de la neumonía auspiciado por el Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago.

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.06.005>

1138-3593/© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: E. Redondo, I. Rivero-Calle, E. Mascarós et al., Vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad del adulto. Actualización 2021 del posicionamiento del Grupo de Neumoexpertos en Prevención, Medicina de Familia. SEMERGEN, <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.06.005>

Vacuna antineumocócica conjugada;
Vacuna antineumocócica polisacárida;
Vacunas frente a SARS-CoV-2; COVID-19;
Vacuna tosferina; Tosferina

KEYWORDS

Community-acquired pneumonia;
Influenza vaccination;
Pneumococcal conjugate vaccine;
Pneumococcal polysaccharide vaccine;
SARS-CoV-2 vaccine; COVID-19;
Whooping cough vaccine;
Pertussis

significativo. Las vacunas frente al neumococo, la gripe, la tosferina y la COVID-19 pueden contribuir a disminuir la carga de enfermedad por NAC y sus complicaciones asociadas. La evidencia disponible avala las indicaciones prioritarias establecidas en esta guía, y sería recomendable tratar de lograr una difusión e implementación amplia en la práctica clínica rutinaria de estas recomendaciones.

© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Vaccination against community acquired pneumonia in adults. Update 2021 of the position paper by Neumoexpertos en Prevención Group

Abstract Community-acquired pneumonia (CAP) continues to be an important cause of morbidity and mortality in adults. The aim of this study is to update the practical prevention guide for CAP through vaccination in Spain developed in 2016 and updated in 2018, based on available vaccines and evidence through bibliographic review and expert opinion. The arrival of COVID-19 as a new cause of CAP and the recent availability of safe and effective vaccines constitutes the most significant change. Vaccines against pneumococcus, influenza, pertussis and COVID-19 can help to reduce the burden of disease from CAP and its associated complications. The available evidence supports the priority indications established in this guide, and it would be advisable to try to achieve a widespread dissemination and implementation of these recommendations in routine clinical practice.

© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La importancia de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en el contexto de la salud global y la práctica clínica diaria, las posibilidades de prevención mediante vacunación de una fracción importante de esta patología, y la ausencia de calendarios o recomendaciones específicas nacionales motivaron que en el año 2016, el grupo de Neumoexpertos en Prevención desarrollase una guía práctica de vacunación frente a la NAC en el adulto¹ y que posteriormente fue actualizada en 2018. La pandemia por SARS-CoV-2 ha revolucionado el panorama de la neumonía, y la reciente disponibilidad de vacunas seguras y eficaces puede constituir su punto de inflexión. Además, se han acumulado en los últimos años nuevos datos objetivos y opciones en la prevención de la neumonía por gripe y por neumococo. Introducimos también la indicación de protección contra la tosferina en pacientes de riesgo. El presente trabajo pretende reevaluar y actualizar el calendario recomendado de vacunación frente a la NAC en el adulto en función de las nuevas evidencias disponibles.

Métodos

Hemos aplicado la misma metodología que en ediciones previas^{1,2}, basada en la revisión bibliográfica extensa en

Medline, PubMed y Cochrane sobre recomendaciones preventivas de vacunación en la NAC en el adulto desde julio de 2018 hasta el 29 de marzo de 2021. Durante el proceso se realizaron 2 reuniones de trabajo telemáticas específicas. Después de la revisión, se discutieron y consensuaron las recomendaciones de vacunación frente a la NAC en el adulto basándose en la mejor evidencia disponible y en la opinión de expertos según los criterios de Oxford³.

Resultados

Como consecuencia de la revisión, se establece la propuesta de recomendaciones de vacunación frente a la neumonía de la [tabla 1](#), y se resumen a continuación las principales novedades y argumentos que las sustentan.

1. Vacunación frente a la COVID-19

SARS-CoV-2 como causa de NAC y vacunas disponibles

La llegada del SARS-COV-2 supone una nueva causa global de NAC, la más frecuente en el adulto en el momento actual. La tasa de letalidad de la neumonía por SARS-CoV-2 para el conjunto de España se estimó en 9,6/1.000, oscilando entre el 1/1.000 en Melilla y el 26,6/1.000 en La Rioja, con un exceso de mortalidad significativo especialmente en la población por encima de los 64 años. La circulación de SARS-COV-2

Tabla 1 Guía de vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en el adulto. Ver texto para más especificaciones

Tipo de vacuna/condición de riesgo	VNC13	VNP23 ^a	Gripe	COVID [^]	Tosferina
Mayores de 60-65 años (sin patología de base)	RV		RV	RV	RV
Adulto con condiciones de inmunosupresión ^b	RV	RV	RV	RV	RV
Mayores de 70 años con más de 2 patologías crónicas ^b					
Adultos con patología crónica respiratoria, cardiovascular, hepática, renal no avanzada y diabetes mellitus	RV	RV	RV	RV	RV ^d
Síndrome de Down	RV		RV	RV	
Demencias					
Enfermedades neuromusculares					
Enfermedades de base autoinmune reumatológicas o digestivas que no reciben tratamiento inmunosupresor	RV		RV		
Antecedente de neumonía por COVID	RV		RV	RV	
Embarazo			RV		RV
Antecedente de ENI	RV	RV	RV		
Fístula de LCR					
Asplenia					
Implante coclear					
Determinadas profesiones ^c			RV	RV	RV
Tabaquismo	RV		RV	RV ^e	
Enolismo	RV		RV	RV ^e	
Obesidad	RV		RV	RV ^e	
Esquizofrenia	RV		RV	RV ^e	
Población vulnerable por criterios socioeconómicos	RV		RV	RV ^e	
Hemoglobinopatías y anemias	RV		RV		
Adultos de 18 a 60 años			RV	RV	

RV: recomendamos vacunación.

^a En pauta secuencial junto con VNC13.

^b Insuficiencia renal avanzada, cáncer de órgano sólido o hematopoyético. Inmunosupresión originada por la infección de VIH, por fármacos, en los receptores de trasplantes, u otras causas de inmunosupresión o inmunodeficiencia.

^c El catálogo de profesiones puede ser diferente en cada enfermedad y queda definido en el Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-22169-consolidado.pdf>

^d Tabaquismo y población vulnerable por criterios socioeconómicos.

^e EPOC y diabetes mellitus.

Las indicaciones de vacunación frente a COVID quedan recogidas en la siguiente bibliografía:

- Documento de consenso de la SEMPSPH sobre la priorización de vacunación frente a SARS-CoV-2 en adultos con condiciones de riesgo. Disponible en: https://www.sempsph.com/images/Consenso_Recomendaciones_SEMPSPH_08022021_PDF_M%C3%81S_CLARO1%201.pdf
- Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021 Feb;76(2):428-455. doi: 10.1111/all.14657. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33185910.
- Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med*. 2021 Jan;27(1):28-33. doi: 10.1038/s41591-020-01202-8. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33442016.
- Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 — Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner
- Preliminary Recommendations of the NCCN COVID-19 Vaccination Advisory Committee. 22/01/2021. Disponible en: https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID-19_Vaccination.Guidance.V1.0.pdf

ha tenido también un impacto significativo sobre la estacionalidad y la prevalencia de otros agentes infecciosos, y en particular sobre otros patógenos responsables de NAC como la gripe, si bien los mecanismos específicos (competencia viral, impacto de las medidas de control de COVID-19, etc.) y las consecuencias a medio y largo plazo son todavía desconocidas. La disponibilidad en tiempo récord de vacunas seguras, eficaces y efectivas frente a la COVID-19 marcan el punto de inflexión de esta pandemia, y estamos inmersos

en una campaña de vacunación universal. En marzo 2021 ya hay cuatro vacunas autorizadas para su uso en nuestro país (tabla 2).

a) Vacuna BNT162b2 - tozinameran Comirnaty® (Pfizer y BioNTech). Vacuna de ARNm incluida en nanopartículas liposomales que codifica la proteína espicular (spike o S) del SARS-CoV-2. El ensayo clínico multicéntrico pivotal fase 2/3⁴ se realizó con 43.548 pacientes, de los cuales la mitad recibieron la vacuna y la otra mitad placebo. El 57% tenían

Tabla 2 Características de las vacunas frente a SARS-COV-2 aprobadas para su utilización en España (marzo 2021): tipo de vacuna, número de pacientes estudiados, pauta empleada, eficacia demostrada, indicaciones por edad

Compañía	País	Tipo	Nombre	Número de pacientes	Pauta	Eficacia	Edad
Pfizer/BioNTech	Alemania	ARNm	Tozinameran Comirnaty®	43.548 (fase 3)	0-21	95%; IC 95%: 90,3-97,6	> 12
Moderna	EE.UU.	ARNm	mRNA-1273	30.400 (fase 3)	0-28	94,5%; IC 95%: 86,5-97,8	> 18
Oxford/AstraZeneca	Reino Unido	Vector viral (ChadOx)	AZD1222 Vaxzevria®	13.414 (fase 2/3 y 3)	0-28 a 60	70,4%; IC 95%: 54,8-80,6	> 18 a 55
Johnson & Johnson's	EE.UU.	Vector viral (adenovirus 26)	JNJ-78436735 Ad26.COV2.S	43.783 (fase 3)	Dosis única	66,9%; IC 95%: 59-73,4	> 18

entre 16 y 55 años y el 43% restante eran mayores de 55. El 50% eran mujeres y el 30% de los participantes eran obesos. Dentro de los criterios de exclusión se incluía haber padecido COVID-19 con anterioridad, empleo de tratamiento inmunosupresor o pacientes inmunodeprimidos. Sí se incluyeron pacientes con enfermedad crónica estable, como Hepatitis C o VIH. La pauta de h empleada fueron dos dosis separadas entre sí 21 días.

Las reacciones adversas más frecuentes con Comirnaty® durante el ensayo clínico fueron leves o moderadas y mejoraron unos días después de la vacunación. Estas reacciones incluyen dolor e hinchazón en el lugar de inyección, cansancio, dolor de cabeza, dolor muscular y articular, escalofríos y fiebre. Estas reacciones adversas ocurrieron en más de una persona de cada 10. El enrojecimiento en el lugar de inyección y las náuseas ocurrieron en menos de una persona de cada 10. El picor en el lugar de inyección, dolor en el miembro, linfadenopatías (también descritas en vida real⁵), dificultad para dormir y malestar fueron efectos adversos poco comunes (menos de una persona de cada 100). Se describieron 4 casos de parálisis facial periférica aguda (parálisis de Bell) en menos de una de cada 1.000 personas. La tasa de efectos adversos graves fue del 1,1% en el grupo de vacuna.

La eficacia está calculada en base a 36.000 voluntarios a partir de los 16 años de edad (incluyendo mayores de 75 años), sin signo previo de infección. El ensayo mostró una reducción del 95% en el número de casos sintomáticos de COVID-19 en personas que recibieron la vacuna (8 casos de 18.198 tuvieron síntomas de la COVID-19) frente a las personas que recibieron la inyección de placebo (162 casos de 18.325 tuvieron síntomas de la COVID-19). Esto significa que la vacuna mostró una eficacia del 95% en el ensayo (IC 95%: 90,3-97,6) al 7.º día tras la administración de la segunda dosis.

El ensayo también mostró una eficacia de alrededor del 95% en los participantes en riesgo de contraer de forma grave la COVID-19, incluyendo participantes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, hipertensión o con índice de masa corporal > 30 kg/m².

Ha sido la primera vacuna que ha recibido aprobación provisional de uso en el mundo frente al SARS-CoV-2 tanto

por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense como por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y por la Organización Mundial de la Salud (OMS). De hecho, comenzamos a disponer de datos en vida real con resultados muy esperanzadores en relación con el impacto sobre infección, hospitalización y muerte. En Israel, tras la vacunación de cerca del 90% de la población mayor o igual a 60 años de edad con dos dosis de la vacuna de Pfizer/BioNTech, se observó un descenso del 41% en casos confirmados de infección y un 31% en las hospitalizaciones entre enero y febrero⁶. Además, se ha observado una disminución de la carga vírica en las personas vacunadas que se infectan con respecto a las no vacunadas, lo cual puede reflejar que, incluso aunque las personas vacunadas puedan infectarse, la transmisión puede ser menor⁷. Más recientemente se ha demostrado su seguridad y su eficacia en los adolescentes de 12 a 15 años de edad, ampliándose en la ficha técnica la posibilidad de vacunación también en estas edades.

En *The New England Journal of Medicine*⁸ se han publicado los resultados de 596.618 vacunados entre el 20 de diciembre de 2020 y el 1 de febrero de 2021 apareados con el mismo número de no vacunados (controles). La edad media fue de 45 años para ambos grupos. Se evaluó la efectividad entre los días 14 y 20 tras la primera dosis y a los 7 días o más tras la segunda. Frente a la infección la efectividad fue del 46% y 92%, del 57% y 94% para COVID-sintomático, del 74% y 87% para las hospitalizaciones y del 62% y 92% para la enfermedad grave, respectivamente. La efectividad fue similar para todos los grupos de edad (desde los 16 hasta más de 70 años) y ligeramente inferior para los vacunados con patologías basales múltiples.

En un estudio retrospectivo de cohortes⁹ en sanitarios se analizó la efectividad en los primeros 14 días o entre los días 15 a 28 tras recibir la primera dosis comparando los vacunados frente a los no vacunados. La tasa ajustada de reducción de la infección por SARS-CoV-2 fue del 30% (IC 95%: 2-50) y del 75% en el primer y segundo periodo, respectivamente. La tasa ajustada de reducción de los casos sintomáticos fue del 47% (IC 95%: 17-66) y del 85% (IC 95%: 71-92) para los dos periodos, respectivamente.

En otra publicación preprint¹⁰, con al menos el 39% de la población vacunada con una dosis de vacuna, se estima la

efectividad de la vacunación en las personas de 60 o más años: 14 días tras la segunda dosis, se observó una efectividad del 72% en la reducción de casos sintomáticos y asintomáticos, reducción de las hospitalizaciones por COVID-19 del 83% y reducción de los casos graves del 86%. En las semanas 3-4 tras la segunda dosis, la efectividad para esos desenlaces se aproximaría a cifras superiores al 90%.

El estudio de cohortes prospectivo SIREN (publicación sin revisión por pares)¹¹, realizado en Inglaterra con sanitarios que trabajan en hospitales públicos, muestra una efectividad en la prevención de infección, tanto sintomática como asintomática, del 72% (IC 95%: 58-86) a los 21 días de la primera dosis y del 86% (IC 95%: 76-97) a los 7 días tras la segunda dosis. Estos datos se han observado cuando la cepa que circula de SARS-CoV-2 era de forma dominante B.1.1.7, demostrando de esta manera efectividad frente a esta variante.

b) *Vacuna mRNA-1237 (Moderna®)*. Vacuna de ARNm incluida en nanopartículas liposomales que codifica la proteína espicular del SARS-CoV-2. La seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna Moderna se evaluó en un ensayo clínico fase 3¹², multicéntrico, que incluyó 30.400 voluntarios de diferentes edades, razas y etnias; de ellos, la mitad recibieron la vacuna y la otra mitad placebo. Los pacientes se estratificaron en tres grupos: pacientes de 18 a 65 años sin factores de riesgo (59,6%), pacientes de 18 a 65 años con factores de riesgo (15,1%) y pacientes mayores de 65 años (25,3%). Se consideró que el 82% estaban en riesgo de exposición ocupacional (el 25% eran profesionales sanitarios) y el 22,3% tenían al menos una condición de alto riesgo. A diferencia de la vacuna de Pfizer, sí se incluyeron participantes con historia de enfermedad por COVID-19 previa (2,2%). La pauta de administración fueron dos dosis con un intervalo de 28 días.

La mayoría de los efectos secundarios detectados fueron leves o moderados y autolimitados. A nivel local, el más frecuente fue dolor en el lugar de la inyección (91,6%), así como linfadenopatías en estudios en vida real⁵. A nivel sistémico los más frecuentes fueron fatiga (68,5%), cefalea (63,0%), dolor muscular (59,6%), dolor articular (44,8%) y escalofríos (43,4%). Se produjeron efectos adversos graves en el 0,2% al 9,7% de los participantes.

La eficacia observada 14 días después de la administración de la segunda dosis sugiere que puede prevenir la enfermedad en el 94,1% de los adultos vacunados y en hasta el 86,4% de adultos mayores de 65 años con o sin comorbilidades. La eficacia observada en personas con alguna comorbilidad en cualquier grupo de edad fue del 90,9%.

c) *Vacuna de vectores ChAdOx1 AZD1222 - Vaxzevria® (Oxford-AstraZeneca)*. Vacuna de vector viral empleando adenovirus que expresa la glucoproteína spike de SARS-CoV-2. La eficacia y la seguridad de la vacuna se analizaron mediante ensayos clínicos fase 2/3^{13,14}. Se realizó simultáneamente un estudio en fase 2/3 en el Reino Unido y otro en fase 3 en Brasil. En el de Reino Unido se reclutaron 10.673 pacientes, de los cuales la mitad recibieron vacuna y la otra mitad placebo. En el grupo de vacuna existían dos subgrupos: el subgrupo SD/SD, formado por 2.741 participantes, y el subgrupo LD/SD, con 4.807. El subgrupo de SD/SD recibió dos dosis de vacuna a dosis estándar de carga viral, mientras que el LD/SD recibió una primera dosis de vacuna de baja

carga viral (mitad de dosis) y otra segunda dosis de vacuna de alta carga viral (dosis completa). El 86,7% de los pacientes tenían entre 18 y 55 años, con la particularidad de que en el grupo LD/SD solo se reclutaron pacientes de este grupo etario. En el estudio de Brasil se reclutaron 4.088 pacientes y todos ellos recibieron dos dosis de carga estándar de la vacuna. En este estudio, el 89,9% de los participantes tenía entre 18 y 55 años. Entre los dos estudios, el 60,5% eran mujeres y la mayoría de los participantes eran trabajadores sanitarios. Se incluyeron pacientes que había padecido COVID-19 anteriormente.

En el protocolo se establecían dos dosis separadas 4 semanas, pero en los ensayos clínicos existió gran variabilidad respecto a la pauta de administración. El grupo SD/SD recibió la segunda dosis en las primeras 6 semanas tras la primera, con una mediana de 36 días. El grupo LD/SD recibió la segunda dosis en las primeras 12 semanas.

A partir de los 14 días después de la segunda dosis de la vacuna, en el grupo de la vacuna se detectaron 30 casos y 101 en el grupo control, lo que supone una eficacia del 70,4% (IC 95%: 54,8-80,6). Si estratificamos los resultados en el grupo SD/SD la eficacia fue del 62,1% (IC 95%: 41,0-75,7) y en el LD/SD 90,0% (67,4-97). No existían diferencias significativas entre otros subgrupos.

Los efectos secundarios más comunes (que pueden afectar a más de una de cada 10 personas) fueron sensibilidad, dolor, calor, enrojecimiento, picazón, hinchazón o hematomas en el lugar de la inyección, malestar general, sensación de cansancio (fatiga), escalofríos o sensación de fiebre, dolor de cabeza, malestar (náuseas), dolor en las articulaciones o dolor muscular. La mayoría fueron de naturaleza leve a moderada y se resolvieron en unos pocos días, mientras que algunos todavía estaban presentes una semana después de la vacunación. Recientemente se detectó una relación temporal entre la vacunación y la aparición de fenómenos tromboembólicos graves (fundamentalmente de senos venosos cerebrales), asociados con trombocitopenia, en menos de un caso por 100.000 vacunados, fundamentalmente en mujeres menores de 60 años; las agencias supranacionales, y en concreto la EMA, han ratificado la relación riesgo-beneficio de la vacunación y actualizado la ficha técnica para incluir este posible efecto adverso¹⁵.

Comenzamos a disponer de datos en vida real de la utilización de esta vacuna. En Escocia, un estudio de cohortes prospectivo (publicado antes de la revisión por pares)¹⁶ tras la administración de una dosis a 5,4 millones de personas observó una efectividad en la prevención de hospitalización del 94% (IC 95%: 73-99), con datos similares cuando el estudio se restringe a la población de 80 y más años de edad (81%; IC 95%: 65-90, a los 28-34 días tras la vacunación).

Finalmente, cabe destacar el estudio AvonCAP (preprint en *Lancet*)¹⁷, un estudio prospectivo unicéntrico de diseño de test negativo de casos y controles, realizado en adultos de 80 años o más hospitalizados por COVID-19 u otra enfermedad respiratoria aguda. La efectividad de la primera dosis de la vacuna de AstraZeneca fue del 80,4% (IC 95%: 36,4-94,5), siendo la mediana de edad de los sujetos estudiados de 88 años. La efectividad de la primera dosis de la vacuna de Pfizer fue del 71,4% (IC 95%: 46,5- 90,6), con una mediana de edad de 87 años. Cuando el análisis de efectividad para la vacuna de Pfizer se limitó al mismo período de estudio que el cubierto por la vacuna de AstraZeneca, la estimación

fue del 79,3% (IC 95%: 47,0-92,5). La eficacia de la vacuna AstraZeneca aumentó hasta un 81,3% (IC 95%: 60-91) con un intervalo entre dosis de 12 semanas o más, frente a una eficacia vacunal del 55,1% (IC 95%: 33-69) si el intervalo era de menos de 6 semanas.

d) *Vacuna de vectores JNJ-78436735 o Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson)*. Vacuna de vector viral empleando adenovirus 26 que codifica una variante estabilizada de la proteína espicular del SARS-CoV-2, que precisa una dosis única.

Los datos de seguridad disponibles incluyen un análisis de 43.783 participantes en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en curso, que se realiza en Sudáfrica, ciertos países de Sudamérica, México y Estados Unidos. Un total de 21.895 participantes recibieron la vacuna y 21.888 recibieron placebo.

La eficacia general de la vacuna frente a la COVID-19 de moderada a grave fue del 66,9% (IC 95%: 59-73,4) y del 66,1% (IC 95%: 55-74,8) para los casos que ocurrieron al menos 14 días y 28 días después de la vacunación, respectivamente. La eficacia de la vacuna fue algo mayor en Estados Unidos (74%) que en Sudáfrica (52%), donde la cepa dominante ha sido la variante B.1.351.

Todos fueron seguidos durante una media de 8 semanas después de la vacunación. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección (49%), cefalea (39%), astenia (38%) y mialgias (33%). La mayoría de estos efectos secundarios fueron de intensidad leve a moderada y duraron de 1 a 2 días.

Esta vacuna ha sido autorizada por la FDA¹⁸ y la EMA¹⁹ para su uso de emergencia. Durante su aplicación poblacional, la FDA detectó casos aislados de fenómenos de trombosis-trombocitopenia similares a los registrados con la vacuna Vaxzevria® de AstraZeneca, lo que ha condicionado su vigilancia específica sistemática como efecto adverso de especial interés y la actualización de su ficha técnica incluyendo esta posibilidad.

Crterios de priorización de vacunación

Si bien el objetivo es la vacunación universal, en el contexto de un suministro limitado de vacunas se ha establecido una priorización de la utilización de vacunas frente a la COVID-19, que fundamentalmente ha incluido a las personas más expuestas o de mayor riesgo de curso grave de enfermedad, una estrategia común para otras enfermedades como la gripe y la enfermedad neumocócica, con la que comparte grupos de riesgo. En la práctica, esta estrategia se ha concretado en nuestro país en 15 grupos de población: personal sanitario y sociosanitario (incluyendo personas que prestan cuidados a las personas vulnerables en sus hogares); residentes en centros de mayores; población general mayor de 64 años; personas con gran dependencia; personas con condiciones de riesgo; personas que viven o trabajan en comunidades o entornos cerrados; personas pertenecientes a poblaciones vulnerables por su situación socioeconómica; personas con trabajos esenciales; personal docente; población infantil; población adolescente y joven (mayores de 16 años); población adulta; población de áreas de alta incidencia y/o situaciones de brotes; embarazadas; y población seropositiva a SARS-CoV-2²⁰. Se utilizarán todas las vacunas

disponibles de manera simultánea y en función de sus fichas técnicas.

2. Vacunación frente a neumococo

Situación actual de la infección neumocócica en España

La enfermedad neumocócica está asociada a elevadas tasas de morbimortalidad en todo el mundo y genera un elevado coste sanitario, principalmente debido a que está asociada a periodos largos de hospitalización²¹. Un estudio nacional reciente sobre la infección neumocócica en hospitales españoles entre 2008 y 2017 mostraba una incidencia hospitalaria del 31,1/10.000 pacientes, con una edad media de 63 años, y con la neumonía neumocócica como causa del 64%, con una mortalidad intrahospitalaria del 7,0%, una estancia media de 11,1 días y un coste medio de 5.676 euros²². El incremento de los costes sanitarios en los próximos años, así como el aumento de la edad y la presencia de patologías crónicas, deben tenerse en cuenta para mejorar las estrategias de vacunación de estos grupos.

Durante la década de 2009 a 2019 se observa que mientras que la incidencia de enfermedad neumocócica invasora (ENI) por serotipos vacunales en menores de 2 años se ha visto reducida en un 89%, esta disminución ha sido tan solo del 50% en adultos de 65 años y de mayor edad, donde todavía el 25% de los casos son producidos por serotipos incluidos en VNC13. Además, los serotipos más frecuentes en adultos de 65 años o mayores fueron, por orden, los serotipos 8, 3, 22F, 12F y 19A. El uso de la vacuna VNC13 en población pediátrica mostró un efecto indirecto en la población adulta, reduciéndose la carga de enfermedad por serotipos vacunales en adultos. Sin embargo, no se observó este efecto frente al serotipo 3 en adultos, lo que contrasta con una reducción del 38% de casos de ENI por este serotipo en población pediátrica. Estos resultados sugieren que la vacunación pediátrica no es capaz de frenar de forma indirecta los casos de ENI por serotipo 3 en población adulta²³. En este mismo estudio se objetiva que en las comunidades autónomas (CCAA) donde se vacuna a los adultos inmunocompetentes con VCN13 existe una mayor reducción de los casos por serotipos incluidos en VCN13, incluyendo el serotipo 3, en comparación frente aquellas CCAA donde se vacuna preferiblemente con VPP23, sin que se aprecien diferencias en los casos por otros serotipos no incluidos en VNC13²³.

Prevención de la enfermedad neumocócica en el contexto de infecciones respiratorias de etiología viral

El papel del neumococo como co-patógeno o principal causa de sobreinfección en pacientes con infecciones virales respiratorias es ampliamente conocido. Ya en anteriores pandemias, como la de 1918, se pudo objetivar que el neumococo constituía la causa más frecuente de sobreinfección bacteriana²⁴. Se ha estimado que durante la pandemia de gripe de 2009-2010 la prevención de la infección secundaria por neumococo podría haber reducido hasta el 20% de las muertes²⁵. También es conocida la relación estacional de la incidencia de la infección neumocócica con la gripe estacional o el virus respiratorio sincitial^{26,27}.

La prevalencia y el impacto del neumococo en la gravedad de la patología infecciosa de pacientes que padecen infecciones por el virus SARS-CoV-2 todavía no están muy

aclarados. Estudios en los que se han analizado las coinfecciones en pacientes hospitalizados en intensivos por neumonías debidas a SARS-CoV-2 han identificado el neumococo como una de las principales causas de co-infección^{28,29}. En España también hay evidencias, tanto en población pediátrica como adulta, que demuestran que la co-infección de neumococo con el virus SARS-CoV-2 agrava la severidad del proceso infeccioso³⁰⁻³². Aunque la información sobre el papel del neumococo en las infecciones por SARS-CoV-2 todavía es limitada, se ha propuesto que la vacunación antineumocócica podría disminuir las infecciones secundarias²⁸⁻³³, encontrándose que personas vacunadas frente al neumococo tienen menos probabilidad de dar positivo en un test frente a SARS-CoV-2³⁴. De hecho, cuanto mayor es la cobertura vacunal antineumocócica (tanto en niños como en adultos), menores son las tasas de morbimortalidad por el virus SARS-CoV-2³⁵. Este efecto beneficioso de la vacunación también se ha observado recientemente frente a otros coronavirus responsables de patología respiratoria, en los que la vacunación pediátrica con vacuna conjugada antineumocócica redujo la hospitalización en niños con y sin VIH³⁶. Todas estas evidencias han permitido a la OMS y a la UNICEF reforzar el interés de mantener los programas de vacunación antineumocócica para proteger de las posibles co-infecciones y reducir la gravedad de las neumonías en el actual contexto de pandemia por el virus SARS-CoV-2³⁷.

Estado actual de la vacunación antineumocócica en España

El Ministerio de Sanidad anualmente publica el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida recomendando la vacunación frente al neumococo a partir de los 65 años en el calendario de 2021³⁸.

En los últimos años las CCAA han ido incorporando de forma progresiva la vacunación antineumocócica conjugada como parte de su calendario vacunal, si bien en indicaciones y momentos diferentes. En concreto:

a) *Pacientes inmunodeprimidos y/o de alto riesgo*. En este grupo se incluyen los pacientes con inmunodeficiencias y deficiencias del sistema de complemento, tratamiento inmunosupresor, asplenia o disfunción esplénica grave, infección VIH, insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico, trasplante, fístula de LCR o implante coclear, antecedente de enfermedad neumocócica invasora confirmada, cirrosis hepática y alcoholismo crónico, síndrome de Down. Todas las CCAA vacunan con pauta secuencial: vacunas PCV13 + PPV23, separadas idealmente 12 meses (al menos 8 semanas)³⁹.

b) *Pacientes con factores de riesgo y/o patología crónica*. Aunque hay CCAA en las que todavía la recomendación es exclusivamente con la vacuna PPV23, otras han incorporado la vacuna antineumocócica conjugada en pauta secuencial, como Asturias⁴⁰ y Andalucía, para adultos de 65 o más años con una patología crónica o menores de 65 años con al menos dos patologías crónicas⁴¹.

Con pauta única de PCV13 se vacuna en Madrid⁴² y en Andalucía para pacientes hasta 64 años con solo una patología crónica, y para quienes hayan sido hospitalizados con COVID-19 grave⁴³.

c) *Indicación por edad*. Entre las CCAA que vacunan con PCV13 a los adultos de 60/65 años en pauta secuencial se

encuentran Galicia⁴⁴, La Rioja⁴⁵, Asturias⁴⁰ y Castilla-León⁴⁶ a todos los mayores de 65 años.

Madrid⁴² y Andalucía⁴⁷ vacunan a todos los mayores de 60 años con una única dosis PCV13 (en el caso de Andalucía, si no presentan otros factores de riesgo).

d) *Nuevas indicaciones*. Durante la temporada 2020-2021 se ha incluido la vacunación con PCV13 en la Comunidad de Castilla-La Mancha⁴⁸ en grupos de riesgo, en Galicia⁴⁹ y en La Rioja⁵⁰ en personas en residencias de tercera edad, y en Murcia⁵¹ y las Baleares⁵² en personas institucionalizadas ≥ 65 años.

Cambios en recomendaciones oficiales de vacunación antineumocócica

Desde la anterior actualización, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) americano cambió en 2019 la recomendación de vacunación con PCV13 para mayores de 65 años inmunocompetentes por una decisión clínica compartida médico-paciente, en base al potencial riesgo de dicho paciente, como son los pacientes institucionalizados o los que residen en zonas con menores coberturas vacunales infantiles⁵³.

Dentro de sus recomendaciones para la prevención y control de infecciones en residencias de cuidados a largo plazo, la OMS también recomienda la vacunación anual de la gripe y la vacuna conjugada PCV13³⁷.

Considerando los datos epidemiológicos españoles y los serotipos más frecuentes responsables de enfermedad neumocócica invasiva en adultos ≥ 65 años anteriormente expuestos, desde el grupo de Neumoexpertos recomendamos continuar vacunando con VNC13 a los adultos inmunocompetentes con patologías crónicas y a la población de 65 o más años de edad. No obstante, y debido al aumento de otros serotipos no incluidos en VCN13, especialmente en la población adulta, como son los serotipos 8, 22F y 12F, y al desarrollo de nuevas vacunas conjugadas con más valencias, planteamos que una vez sean autorizadas, se deberán replantear las actuales recomendaciones de vacunación antineumocócica del adulto, para su sustitución por las nuevas vacunas de cobertura ampliada.

Nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas pendientes de aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

- *Vacuna conjugada 15-valente*. Esta vacuna añade a los serotipos incluidos en VCN13 los serotipos 22F y 33F. El serotipo 22F produce una elevada morbimorbilidad en los mayores de 65 años. La fracción de ENI potencialmente prevenible mediante vacunación con VCN15 en ≥ 65 años se estima en el 31%⁵⁴.
- *Vacuna conjugada 20-valente*. Esta vacuna añade a los serotipos incluidos en VCN13 y VCN15 los serotipos 8, 10A, 11A, 12F y 15B. Con esta vacuna la fracción estimada de enfermedad potencialmente prevenible mediante vacunación es del 61%⁵⁴.

3. Novedades en vacunación frente a gripe y coberturas vacunales

Carga de enfermedad y coberturas vacunales

La gripe, hasta la aparición de la COVID-19, era, según datos del *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), la enfermedad infecciosa con mayor morbimortalidad en Europa⁵⁵. La población mayor de 64 años concentra la mayoría de los casos graves, como muestran los datos de hospitalizaciones en España, con un 47% de las mismas en dicha población en la temporada 2019-2020. La mayoría de estos pacientes presentaban algún factor de riesgo de complicaciones de gripe, siendo la complicación más frecuente, en el 78% de los casos, la neumonía⁵⁶. Como ha sucedido en las últimas temporadas de gripe en nuestro país, las coberturas vacunales en este grupo de mayores de 64 años (53,65%) siguieron muy lejos del 75% recomendado por la OMS en la temporada 2019-2020 según los datos oficiales⁵⁶.

En esta temporada pandémica 2020-2021 las coberturas han mejorado sustancialmente, como muestran los datos proporcionados por el gripómetro (<https://gripometro.es/>), una herramienta de consulta telefónica que estima en tiempo real las coberturas de vacunación antigripal. Estos datos muestran un aumento del 12% en las coberturas en mayores de 64 años con respecto a 2019, siendo del 20 y del 16% en los enfermos crónicos y en los sujetos con enfermedad respiratoria, respectivamente. En los sujetos de 18 a 64 años con enfermedad crónica y en embarazadas el aumento respecto a 2019 se estima que es del 25%⁵⁷.

También ha habido una notable mejora en las coberturas de los profesionales sanitarios (del 41,8% en 2019 al 73,9%), lo que, junto con la pandemia por SARS-CoV-2, ha podido jugar un rol esencial en la mejora de coberturas poblacionales.

Si bien la mortalidad asociada a la gripe se debe fundamentalmente a sobreinfecciones bacterianas (principalmente neumocócicas) o a descompensaciones de una enfermedad de base, la co-infección neumocócica posterior a la gripe puede ocasionar una sinergia letal⁵⁸. El virus gripal causa daño epitelial alveolar y disrupción del surfactante, lo que conduce a la exposición de la membrana basal y de las células epiteliales respiratorias progenitoras, determinando este hecho dos importantes consecuencias: facilitar la adherencia bacteriana en el epitelio expuesto y dificultar la reparación del epitelio, de forma que el daño se perpetúa⁵⁹. Un trabajo reciente ha puesto de manifiesto que el virus gripal aumentaría la permeabilidad vascular, facilitando sustratos que favorecerían y perpetuarían la infección neumocócica⁶⁰. Además, el virus *influenza* produce una disminución del aclaramiento mucociliar, lo que impediría la limpieza de los gérmenes adheridos al epitelio respiratorio dañado. En esta sinergia, y de forma simultánea, el neumococo respondería con distintos factores de virulencia que le permitirían adherirse a los receptores epiteliales expuestos. Por otro lado, la respuesta inmune innata desencadenada por las toxinas virales y bacterianas en el punto de infección produciría una respuesta inflamatoria exagerada con gran afluencia de neutrófilos y liberación de citoquinas que perpetuarían el daño tisular epitelial y favorecerían la progresión de la neumonía hacia formas invasivas⁶¹.

Ahondando en este mismo mecanismo etiopatogénico se han publicado trabajos que señalan la relación entre la infección respiratoria por virus gripal y la respuesta inflamatoria desencadenada a nivel de la microcirculación cerebral o miocárdica. Este hecho determinaría la rotura o la erosión de la placa de ateroma y fenómenos de agregación plaquetaria que favorecerían la aparición de un accidente vascular cerebral⁶¹ o de infarto de miocardio, constatándose un riesgo, para infarto de miocardio, hasta 6 veces superior en pacientes mayores de 77 años y en los primeros 7 días de la infección gripal⁵⁹.

Otro trabajo de revisión analiza la variación del riesgo cardiovascular con la gravedad de la infección y el tiempo transcurrido desde el inicio de la misma, observándose una correlación positiva entre la gravedad de la infección y el nivel de riesgo cardiovascular. Padecer una neumonía supone un riesgo cardiovascular que se mantiene elevado durante años desde el inicio de la infección⁶².

Por otro lado, cabe destacar la interacción del virus de la gripe y SARS-CoV-2. Estudios recientes han hallado una correlación negativa entre cobertura vacunal y mortalidad por COVID-19 en Italia, en los que la co-infección está relacionada con un riesgo de muerte 2,27 veces mayor (IC 95%: 1,23-4,19) que en la infección aislada por SARS-CoV-2, y 5,92 veces mayor (IC 95%: 3,21-10,91) que en ausencia de ambos virus⁶³. Además, se ha visto que la vacunación está asociada a una reducción de la mortalidad por COVID-19 en los adultos mayores⁶⁴ y a una menor probabilidad de formas graves de la enfermedad⁶⁵. Finalmente, un estudio del *Public Health England*⁶⁶ muestra los beneficios de la vacunación antigripal en la época del COVID-19, así como la existencia de interacción y una cierta sinergia (más que competencia) de ambos virus cuando afectan, de forma simultánea, a algunas personas.

Recomendaciones de vacunación antigripal

Las actuales estrategias de vacunación antigripal en nuestro país tienen como objetivo la reducción de la carga de enfermedad grave asociada a la infección gripal. Son numerosos los estudios que muestran la efectividad de la vacunación antigripal en la reducción de eventos cardiorrespiratorios asociados a la gripe⁶⁷; uno de los más recientes, un estudio de serie de casos autocontrolados, a nivel nacional, llevado a cabo en Noruega, demostró una reducción del 28% del riesgo de infarto agudo de miocardio, del 23% en el riesgo de ictus y del 27% de embolismo pulmonar en las 2 semanas siguientes a la vacunación en comparación con el periodo previo a la vacunación⁶⁸.

En la actualidad en Europa se muestra una tendencia a aumentar los márgenes de la edad recomendada para la vacunación antigripal, para cubrir una mayor población con enfermedades crónicas⁶⁹, en la misma línea que nuestra recomendación de vacunación antigripal en los 60 años (tabla 1) se posiciona, por ejemplo, el Comité Permanente de Vacunación del Instituto Robert Koch de Alemania (STIKO, por sus siglas en alemán)⁷⁰.

Desde hace pocos años se empezaron a emplear en España vacunas tetravalentes con el fin de evitar las discordancias entre la cepa B incluida en la vacuna y la circulante en cada temporada, como en 2017-2018⁷¹.

Tabla 3 Evaluación de evidencia científica de las nuevas vacunas de gripe en comparación con las vacunas antigripales clásicas. Se muestran ejemplos de la agencia canadiense (NACI) que establece el máximo nivel de evidencia en A, del Centro para el Control de Enfermedades Europeo (ECDC), cuyo grado de evidencia más alto se establece en +++, y del Comité decisor alemán (STIKO)

Tipo de vacuna	Población estudiada	NACI	ECDC	STIKO
HD	ECA \geq 65 años	Máxima (A)	+++ (moderada)	Alta
Recombinante	ECA \geq 50 años	No evaluada	+++ (moderada)	Moderada
Cultivo celular	RWE	I (insuficiente)	Sin evidencia	Baja
Adyuvada	RWE, \geq 65 años	I (insuficiente)	Sin análisis GRADE, evidencia limitada	Baja

ECA: ensayos clínicos aleatorizados; RWE: datos de evidencia en mundo real.

Actualmente hay disponibles en España vacunas antigripales con diferente composición (diferente cantidad de antígeno, con y sin adyuvantes, trivalentes y tetravalentes), diferentes procesos de fabricación (en huevos, de cultivo celular) y con diferentes indicaciones, todas ellas inactivadas⁷²⁻⁷⁷.

Cabe destacar tres novedades en vacunación antigripal. La primera fue la llegada, en 2019, de una vacuna de cultivo celular que disminuye el riesgo de mutación de la cepa vacunal durante el proceso de fabricación y no requiere la adición de antibióticos ni conservantes⁷⁸. La fabricación a partir de células MDCK podría mejorar la efectividad de la vacuna en temporadas en las que ocurra el fenómeno de adaptación al huevo durante el proceso de fabricación. Respecto a esta vacuna, el Comité de Inmunización de Canadá (NACI, por sus siglas en inglés), el ECDC europeo o el STIKO alemán indican que se requieren estudios adicionales que confirmen su mejor efectividad frente a las vacunas producidas en huevo. En cualquier caso, su eficacia en la prevención de la gripe ha quedado suficientemente probada^{70,79,80}.

La segunda novedad ha sido la llegada de una vacuna de alta carga antigénica (60 μ g de HA por cepa) para sujetos a partir de los 65 años de edad que se ha utilizado en la temporada 2020-2021 en las residencias de ancianos y que ha demostrado de forma consistente una mayor inmunogenicidad, eficacia y efectividad que las vacunas de 15 μ g/cepa sin que se vea afectado su perfil de seguridad^{81,82}. Recientes revisiones con metodología GRADE o similar de organismos internacionales independientes, como el NACI canadiense, el ECDC europeo o el STIKO alemán, confirman la mayor eficacia y efectividad de la vacuna de alta dosis con el mejor nivel de evidencia entre las vacunas antigripales^{70,79,80}. Ver cuadro comparativo en [tabla 3](#).

En cualquier caso, la llegada de estas nuevas herramientas preventivas debería suponer una mejora frente a las ya existentes hasta ahora.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los casos graves de gripe con complicaciones neumónicas suceden en mayores de 65 años, y que en ellos la respuesta inmune es menos efectiva debido a la inmunosenescencia, es importante el uso de vacunas específicas para este grupo etario. En Alemania, esta temporada 2020-2021 se ha establecido el uso preferencial de vacuna cuadrivalente de alta dosis en la población mayor de 60 años⁷⁰. Los beneficios económicos de la vacuna de alta dosis en la población mayor o igual a 65 años de edad se han demostrado en 9 evaluaciones económicas mediante estudios de coste-efectividad realizados a nivel mundial con diferentes metodologías y

acercamientos, concluyendo todas ellas que su utilización es coste-efectiva cuando se consideran las hospitalizaciones por causas respiratorias y puede generar ahorros al sistema de salud (estrategia dominante) si, además, en su evaluación se contemplan los eventos cardiovasculares y respiratorios relacionados con la gripe⁸³⁻⁹¹.

La última de las novedades es la aprobación, a nivel europeo, de una vacuna recombinante que elimina por completo el riesgo de mutación del virus vacunal durante el proceso de fabricación y que ha demostrado, en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, un 30% más de eficacia que la vacuna clásica gripal en el grupo de mayores de 50 años⁹².

A futuro, la aparición de una vacuna antigripal *universal* que proporcionase protección cruzada y duradera frente a diversas cepas del virus, y que solventara el problema de la prevención de la gripe y sus complicaciones, parece situarse todavía lejos de la práctica clínica⁹³.

4. Vacunación frente a la tosferina

La infección por *Bordetella pertussis* sigue siendo, a día de hoy, un problema importante de salud pública. Si bien el grupo más afectado y con mayores consecuencias en términos de hospitalización y fallecimientos son niños menores de un año, cada vez existe mayor evidencia sobre la afectación a otros grupos etarios y a grupos con condiciones médicas específicas (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], obesidad, inmunodepresión, entre otras)⁹⁴.

Ni la infección natural ni la inmunización mediante las vacunas disponibles confieren inmunidad de por vida, por lo que el planteamiento de estrategias que cubran las diferentes etapas vitales y situaciones de riesgo particulares resultan de especial interés.

Según datos del último informe del ECDC recientemente publicado, en el año 2018 se notificaron un total de 35.627 casos de tosferina por parte de 30 países de la Unión Europea, siendo Alemania, Países Bajos, Noruega, España y Reino Unido los que agrupaban el 72% de todos los casos notificados. En este sentido, la tasa de notificación en este año fue de 8,2 casos por 100.000 habitantes, siendo específicamente de 44,4 casos por 100.000 habitantes en el grupo de niños menores de un año⁹⁵.

La presentación sintomática clásica de la tosferina, con las tres fases, catarral o prodrómica, paroxística o de estado y de convalecencia, se limita a los recién nacidos y personas no vacunadas. En personas adultas y en las correctamente vacunadas frente a la tosferina, las fases descritas pueden

Tabla 4 Vacunas que contienen antígeno de tosferina disponibles en España para la administración en paciente adulto. Se detalla composición, dosis y edad mínima de administración

Nombre comercial	Laboratorio	Composición	Dosis	Edad de administración
Boostrix Polio®	GSK (dTpa-IPV)	Toxoide tetánico; toxoide diftérico; antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> (TP, HAF, PRN); virus de la poliomielitis (tipos 1, 2 y 3) inactivados	0,5 ml	Edad mínima: 3 años
Boostrix®	GSK (dTpa)	Toxoide tetánico; toxoide diftérico; antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> (TP, HAF, PRN)	0,5 ml	Edad mínima: 4 años
Triaxis®	Sanofi-Pasteur (dTpa)	Toxoide tetánico; toxoide diftérico; antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> (TP, HAF, PRN, FIM2, FIM3)	0,5 ml	Edad mínima: 4 años

Referencias de la tabla:

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Boostrix Polio [consultado 4 Mar 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66462/FT_66462.html.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Boostrix [consultado 4 Mar 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63684/FT_63684.html.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Triaxis [consultado 4 Mar 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71870/FT_71870.html.pdf

no estar presentes o hacerlo de una forma subclínica, expresándose en muchos casos únicamente con tos paroxística de duración superior a 2 semanas. Todo ello dificulta enormemente la sospecha clínica, el diagnóstico y la notificación epidemiológica^{96,97}.

Esta dificultad añadida promueve, al mismo tiempo, otra situación de especial preocupación, ya que el tratamiento puede demorarse, aumentando el riesgo de brotes en el ámbito doméstico, familiar y laboral, en los que se estima que la tasa de ataque puede ser de hasta el 90%⁹⁸. Por otro lado, es bien conocido que desde el punto de vista epidemiológico esta enfermedad se encuentra infra-notificada, sabiendo que afecta a un mayor número de personas que las identificadas en las estadísticas nacionales e internacionales.

Vacunas y estrategias de vacunación frente a tosferina disponibles en la actualidad

A pesar de que las vacunas son la mejor estrategia preventiva para hacer frente a esta enfermedad, desde hace años se observan limitaciones con respecto a la protección que estas confieren a largo plazo. Se sabe que la protección conferida a través de las vacunas comienza a descender a partir de los 2 años de haber recibido las vacunas.

En el informe del ECDC mencionado anteriormente, el 62% de los casos totales notificados correspondieron a personas mayores de 14 años, y el 34% de los casos habían recibido 4 o más dosis de vacunas con componente anti-pertussis⁹⁵. Estos hallazgos que, de manera similar, habían sido observados en informes previos, han supuesto en algunos países las mejoras de los calendarios de vacunación del adolescente o adulto, sin antecedentes de vacunación, en los que se cambia la dosis de vacuna frente tétanos-difteria por una dosis de tétanos-difteria-tosferina en el calendario sistemático infantil a los 13-14 años, y una dosis de tétanos-difteria-tosferina en la pauta de primovacación frente a

tétanos-difteria en el adulto sin antecedentes previos de vacunación frente a tétanos-difteria⁹⁹.

En la **tabla 4** se describen las vacunas disponibles en España (composición, dosis y edad mínima de administración) que contienen tosferina.

Nuevas recomendaciones de vacunación frente a tosferina

En los últimos años se ha visto que la infección por *Bordetella pertussis* puede afectar de manera concreta a ciertos grupos con condiciones médicas específicas (asma, EPOC, obesidad, inmunodepresión, entre otras)⁹⁴, por lo que la valoración de vacunación frente a tosferina en estas situaciones sería particularmente beneficiosa.

Se sabe que la carga de enfermedad medida en términos de complicaciones médicas y necesidades de hospitalización puede ser mayor en estos grupos, sobre todo en el caso del asma, y por ello, y teniendo en cuenta la infra-notificación por falta de realización de diagnóstico adecuado de la infección⁹⁷, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) recomiendan oficialmente la vacunación frente a tosferina en los adultos con EPOC que no hubieran sido vacunadas en la adolescencia¹⁰⁰.

Así pues, la vacunación frente a tosferina en el adulto que no haya recibido esta vacuna previamente, y más aún en los grupos de alto riesgo de complicaciones por *Bordetella pertussis*, debería incorporarse, junto con la vacunación antigripal y antineumocócica, en la estrategia preventiva de infecciones respiratorias del adulto.

Discusión

La llegada del SARS-CoV-2 ha revolucionado el panorama de la de NAC y constituye la etiología más frecuente en el adulto en el momento actual. Si bien se ha visto claramente disminuida^{101,102} la circulación de otros patógenos

respiratorios en el contexto pandémico, en la actual situación de elevada transmisión comunitaria del SARS-CoV-2, y considerando además la probabilidad de interacción con neumococo y gripe como coadyuvantes o agravantes en el caso de co-infección^{24-33,63-66}, es necesario reforzar, además de las medidas de control de la transmisión general de virus respiratorios y la vacunación frente a COVID-19, la vacunación neumocócica y antigripal.

La vacunación antineumocócica del adulto en nuestro país pivota ya mayoritariamente sobre la utilización de la vacuna conjugada, bien en exclusiva en indicaciones por edad en pacientes sin otra patología acompañante, o bien en pauta secuencial con la vacuna polisacárida, tanto por edad, como en pacientes con factores de riesgo o enfermedad de base. Parece razonable desear la unificación de todos los calendarios de las diferentes CCAA, y la llegada de las nuevas vacunas conjugadas frente a neumococo de 15 y 20 serotipos puede constituir una oportunidad importante para lograrlo.

El inicio de la utilización de vacunas antigripales tetravalentes en España parece una respuesta a las recientes recomendaciones oficiales y una acción que se ha implementado en gran cantidad de CCAA, consiguiendo así una protección ampliada frente a las dos cepas tipo B, independientemente de la que circule en cada temporada. Además, la llegada de nuevas vacunas especialmente diseñadas para la población más vulnerable, como la tetravalente de alta dosis autorizada en institucionalizados y mayores dependientes, supondrán un avance en la protección frente a la gripe y sus consecuencias. Sin embargo, a pesar de esto, debería producirse un mayor esfuerzo por alcanzar el objetivo establecido en cuanto a coberturas vacunales antigripales y que estas se mantuvieran en el tiempo.

La tosferina también puede ser una causa de neumonía en el adulto, y consideramos importante resaltar la importancia de la vacunación frente a tosferina en el adulto que no haya recibido esta vacuna previamente, y más aún en los grupos de alto riesgo de complicaciones, como estrategia preventiva global de las infecciones respiratorias que causan neumonía en el adulto.

La propuesta de calendario que realizamos, además de las limitaciones inherentes a la metodología aplicada, sobre todo por las recomendaciones en las que la evidencia es menor y la recomendación que realiza el grupo es arbitraria, incluye exclusivamente las patologías de NAC para las que existen vacunas con indicación en el adulto.

Nuestras recomendaciones no pretenden interferir con las recomendaciones oficiales vigentes en cada comunidad o ciudad autónoma de nuestro país, ya que en algunos casos no están financiadas por el Sistema Nacional de Salud. No obstante, este calendario tiene una perspectiva de salud individual y persigue orientar la recomendación del profesional sanitario a cada usuario individual, de modo que se pueda realizar una información y una educación individualizadas que permitan al potencial candidato vacunal la decisión que más le convenga en función de la indicación y las circunstancias particulares del individuo.

En conclusión, este documento de posicionamiento sobre la vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad del adulto por parte del grupo de Neumoexpertos en Prevención, a través de las evidencias disponibles, pone de

relieve la importancia de la vacunación frente a SARS-CoV-2, neumococo, gripe y tosferina como medidas de prevención frente a una patología de alta prevalencia como es la NAC del adulto.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Neumoexpertos en prevención (NEP) ha recibido fondos de Pfizer a través del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago para cobertura logística de reuniones de sus miembros.

ER ha recibido honorarios como consultor/asesor y/o ponente, así como becada para asistir a conferencias o cursos por GlaxoSmithKline (GSK), Sanofi Pasteur MSD, Merck, Sanofi Pasteur, Pfizer y Novartis.

IRC ha recibido honorarios por ponencias de MSD, GSK, Sanofi y Pfizer; ha recibido becas/ayudas de investigación de Sanofi Pasteur, MSD, Novartis y Pfizer; ha recibido honorarios por consultorías para Pfizer, MSD, GSK y Sanofi; y ha participado como subinvestigador en ensayos clínicos de vacunas de Ablynx, Abbot, Seqirus, Sanofi Pasteur MSD, Sanofi Pasteur, Cubist, Wyeth, Merck, Pfizer, Roche, Regeneron, Jansen, Medimmune, Novavax, Novartis y GSK, siendo todos los honorarios pagados a la institución.

EM ha colaborado como ponente y/o asesor y/o investigador en iniciativas y proyectos promovidos por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Esteve, GSK, MSD, Menarini, Mundifarma, Novartis, Orion, Pfizer, Roche, Rovi, Takeda y TEVA.

JEY ha colaborado como ponente y/o asesor y/o investigador en iniciativas y proyectos promovidos por Pfizer, GSK y MSD.

MFP ha recibido honorarios por ponencias de diferentes promotores de vacunas (MSD, GSK, Pfizer, Sanofi, Seqirus) como asesora o docente en actividades científicas. También ha recibido becas/ayudas para la asistencia a actividades científicas o formativas.

DO ha colaborado como ponente y/o asesor y/o investigador en iniciativas y proyectos promovidos por Lilly, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer, Takeda, Esteve, Almirall, GSK, AstraZeneca, Chiesi, Mundipharma, Teva, Solvay Pharma, Rovi, Gebro Pharma, Janssen, MSD, Novo Nordisk y Menarini.

IJ ha colaborado como ponente y/o asesor en iniciativas y proyectos promovidos por Pfizer, Sanofi Pasteur, así como becado para asistencia a cursos o congresos por parte de Menarini y Esteve.

AG ha colaborado como ponente y/o asesor y/o investigador en iniciativas y proyectos promovidos por Pfizer, GSK, Janssen, MSD y Sanofi Pasteur.

JM ha colaborado como ponente y/o asesor y/o investigador en iniciativas y proyectos promovidos por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Esteve, GSK, MSD, Menarini, Mundifarma, Novartis, Pfizer, Roche, Rovi, Sandoz, Takeda y TEVA.

JLDM ha colaborado como ponente y/o asesor para asistir a congresos o cursos de Pfizer y AstraZeneca

ML ha colaborado como ponente y/o asesor y/o investigador en iniciativas y proyectos promovidos por Pfizer.

FMT ha recibido honorarios de GSK, Pfizer Inc, Sanofi Pasteur, MSD, Seqirus, Novavax y Janssen como asesor, consultor, o ponente fuera del objetivo del presente trabajo. FMT ha trabajado como investigador principal en ensayos clínicos promovidos por las compañías farmacéuticas arriba mencionadas y además Ablynx, Regeneron, Roche, Abbott y MedImmune, siendo todos los honorarios pagados a la institución.

Bibliografía

1. Redondo E, Rivero I, Vargas DA, Mascarós E, Díaz-Maroto JL, Linares M, et al., en nombre de Neumoexpertos en Prevención. Vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad del adulto. Posicionamiento del Grupo de Neumoexpertos en Prevención [Vaccination against community acquired pneumonia in adult patients. A position paper by Neumoexpertos en Prevención]. *Semergen*. 2016;42:464–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.07.009>. PMID: 27641310.
2. Redondo E, Rivero-Calle I, Vargas DA, Mascarós E, Díaz-Maroto JL, Linares M, et al., en nombre de Neumoexpertos en Prevención. Vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad del adulto. Actualización 2018 del posicionamiento del Grupo de Neumoexpertos en Prevención [Adult community acquired pneumonia vaccination: 2018 update of the positioning of the Pneumonia Prevention Expert Group]. *Semergen*. 2018;44:590–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2018.09.005>. PMID: 30318406.
3. Medicine CfE-B. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) [consultado 29 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
4. Polack FP, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
5. Fernández-Prada M, Rivero-Calle I, Calvache-González A, Martínón-Torres F. Acute onset supraclavicular lymphadenopathy coinciding with intramuscular mRNA vaccination against COVID-19 may be related to vaccine injection technique, Spain January and February 2021. *Euro Surveill*. 2021;26, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.10.2100193>, pii: 2100193.
6. Mallapaty S. Vaccines are curbing COVID: Data from Israel show drop in infections. *Nature*. 2021;590:197, <http://dx.doi.org/10.1038/d41586-021-00316-4>.
7. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzl E, Golan Z, Schreiber L, et al. Decreased SARS-CoV-2 viral load following vaccination. *MedRxiv*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.06.21251283>.
8. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *New Eng J Med*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>.
9. Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, et al. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *Lancet*. 2021, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00448-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00448-7).
10. Aran D. Estimating real-world COVID-19 vaccine effectiveness in Israel using aggregated counts. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.02.05.21251139>.
11. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, et al. Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine Against Infection and COVID-19 Vaccine Coverage in Healthcare Workers in England, Multicentre Prospective Cohort Study (the SIREN Study). Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=3790399>.
12. Baden LR, el Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al., COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403–16, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>. PMID: 33378609; PMCID: PMC7787219.
13. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al., Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397:99–111, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1). PMID: 33306989; PMCID: PMC7723445.
14. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al., Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): A single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021;396:1979–93, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1). PMID: 33220855; PMCID: PMC7674972.
15. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>.
16. Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, et al. Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=3789264>.
17. Hyams C, Marlow R, Maseko Z, King J, Ward L, Fox K, et al. Assessing the Effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1nCoV-19 COVID-19 Vaccination in Prevention of Hospitalisations in Elderly and Frail Adults: A Single Centre Test Negative Case-Control Study. Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=3796835>, o <https://doi.org/10.2139/ssrn.3796835>.
18. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/146303/download>.
19. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-janssen-authorisation-eu>.
20. Estrategia de vacunación frente a COVID 19 en España. Actualización 3. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. 9 de febrero de 2021. Disponible en https://www.mscols.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion3_EstrategiaVacunacion.pdf.
21. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1191–210, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4). PMID: 30243584.
22. Darbà J, Marsà A. Hospital incidence, in-hospital mortality and medical costs of pneumococcal disease in Spain (2008–2017): A retrospective multicentre study. *Curr Med Res Opin*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2021.187600>.
23. De Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, et al. Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain (2009–2019) in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1483>. PMID: 32990303.
24. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death

- in pandemic influenza: Implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis.* 2008;198:962-70, <http://dx.doi.org/10.1086/591708>. PMID: 18710327; PMCID: PMC2599911.
25. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh Y, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: A systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016;10:394-403.
26. Weinberger DM, Klugman KP, Steiner CA, Simonsen L, Viboud C. Association between respiratory syncytial virus activity and pneumococcal disease in infants: A time series analysis of US hospitalization data. *PLoS Med.* 2015;12:e1001776, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001776>. PMID: 25562317; PMCID: PMC4285401.
27. McGarry LJ, Gilmore KE, Rubin JL, Klugman KP, Strutton DR, Weinstein MC. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in a pandemic similar to the 2009 H1N1 in the United States. *BMC Infect Dis.* 2013;13:229.
28. Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 2020;285:198005, <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198005>. PMID: 32408156; PMCID: PMC7213959.
29. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care.* 2020;10:119, <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>. PMID: 32894364; PMCID: PMC7475952.
30. Nieto-Moro M, Ecclesia FG, Tomé-Masa I, de Lama Caro-Patón G, Leoz-Gordillo I, et al. SARS-CoV-2 and *Streptococcus pneumoniae* coinfection as a cause of severe pneumonia in an infant. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:2198-200, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24916>. PMID: 32602267; PMCID: PMC7361827.
31. Cucchiari D, Pericàs JM, Riera J, Gumucio R, Md EC, Nicolás D. Hospital Clínic 4H Team Pneumococcal superinfection in COVID-19 patients: A series of 5 cases. *Med Clin (Barc).* 2020;155:502-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.022>. PMID: 32591180; PMCID: PMC7274636.
32. Toombs J, van der Abbeele K, Democratis J, Mandal AKJ, Misouris CG. Pneumococcal co-infection in Covid-19 patients. *J Med Virol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26278>.
33. Lai C, Wang C, Hsueh P. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immun Infect.* 2020;53:505-12.
34. Noale M, Trevisan C, Maggi S, Incalzi RA, Pedone C, di Bari M, et al. The association between influenza and pneumococcal vaccinations and SARS-CoV-2 infection: Data from the EPICOV-19. Web-based survey. *Vaccines.* 2020;8:471.
35. Root-Bernstein R. Age and location in severity of COVID-19 pathology: Do lactoferrin and pneumococcal vaccination explain low infant mortality and regional differences? *Bioessays.* 2020;42:e2000076, <http://dx.doi.org/10.1002/bies.202000076>. PMID: 32869330.
36. Nunes MC, Cutland CL, Klugman KP, Madhi SA. Pneumococcal conjugate vaccine protection against coronavirus-associated pneumonia hospitalization in children living with and without HIV. *mBio.* 2021;12:e02347-20, <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.02347-20>. PMID: 33419872; PMCID: PMC7845626.
37. World Health Organization. Infection Prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19. Interim guidance [consultado Sep 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331508/WHO-2019-nCoV-IPC_long_term_care-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=yel.
38. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf.
39. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/vacunas/profesionales/enfNeumococicaInvasiva.htm>.
40. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: <http://www.codepa.es/modulgex/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/65/040918.023255.3181688223.pdf>.
41. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/Instruccion_Neumococo_Andalucia_Julio2019.pdf.
42. Comunidad de Madrid. Calendario de vacunación en el adulto año 2019 [consultado 29 Mar 2021]. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM050122.pdf>.
43. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/instruccion_vacunacion_neumococica_pacientes_post_covid_grave_26-11-2020-F.pdf.
44. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Vacinaci%C3%B3n-no-adulto?idioma=es>.
45. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: https://www.riojasalud.es/files/content/salud-publica-consumo/epidemiologia/vacunaciones/VACUNACION_ANTINEUMOCOCICA_Residencias_Personas_mayores_2020-2021.pdf.
46. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/calendario-vacunal-toda-vida/>.
47. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/instruccion_vacunacion_neumococica_60-69an%CC%83os_26-11-2020-F.pdf.
48. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: https://www.castillalalamanca.es/sites/default/files/documentos/pdf/20160309/calendario_vacunal_adultos.pdf.
49. Xunta de Galicia. Nota informativa sobre a vacunación antineumocócica conjugada en pacientes en residencias da terceira idade setembro. 2020 [consultado 29 Mar 2021] Disponible en: https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/6572/PNEUMO_CONJUGADA_RESIDENCIAS.pdf.
50. Rioja. Campaña de vacunación antineumocócica conjugada en población de Residencias de Personas Mayores de la Rioja [consultado 29 Mar 2021]. Disponible en: https://www.riojasalud.es/f/rs/docs/VACUNACION_ANTINEUMOCOCICA_Residencias_Personas_mayores_2020-2021.pdf.
51. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/469244-Protocolo.Campana.gripe.neumo.2020-21.20201026.pdf>.
52. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: <http://www.caib.es/sites/vacunaciones/f/338658;1>.
53. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years. *MMWR.* 2019;68:1069-75.
54. De Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, et al. Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain from 2009 through 2019 in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1483>.

55. Cassini A, Colzani E, Pini A, Mangen M, JJ, Plass D, McDonald SA, et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): Results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Eurosurveillance*. 2018;23:17.
56. Informes de Vigilancia de la Gripe en España. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: https://vgripe.isciii.es/documentos/20192020/InformesAnuales/Informe.Vigilancia_GRIPE.2019-2020.03092020.pdf.
57. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: <https://gripometro.es/>.
58. Rudd JM, Ashar HK, Chow VT, Teluguakula N. Lethal synergism between influenza and *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Pulm Dis*. 2016;2, <http://dx.doi.org/10.16966/2470-3176.114>.
59. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crocroft NS, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018;378:345–53.
60. Sender V, Hentrich K, Pathak A, Ler ATQ, Embaie BT, Lundström SL, et al. Capillary leakage provides nutrients and antioxidants for rapid pneumococcal proliferation in influenza-infected lower airways. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117:31386–97.
61. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza. *JAMA Neurol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2730>.
62. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute infection and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;380:171–6, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1808137>. PMID: 3062506.
63. Nowak MD, Sordillo EM, Gitman MR, Paniz Mondolfi AE. Coinfection in SARS-CoV-2 infected patients: Where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? *J Med Virol*. 2020;92:1699–700, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25953>. PMID: 32352574; PMCID: PMC7267652.
64. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, Imada EL, Colantuoni E, Parmigiani G, et al. Influenza vaccination and COVID19 mortality in the USA. *medRxiv*. 2020;26:2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.24.20129817>. PMID: 32607525; PMCID: PMC7325191.
65. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, Grisi S, Ferrer APS, Daubenberger C, et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evid Based Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111549>. PMID: 33310766; PMCID: PMC7735072.
66. Stowe J, Tessier E, Zhao H, et al. Interactions between SARS-CoV-2 and influenza and the impact of coinfection on disease severity: a test negative design. *medRxiv*. 2020, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.18.20189647v1.full.pdf>.
67. Aidoud A, Marlet J, Angoulvant D, Debacq C, Gavazzi G, Fougère B. Influenza vaccination as a novel means of preventing coronary heart disease: Effectiveness in older adults. *Vaccine*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.070>.
68. Sen A, Bakken IJ, Govatsmark RES, Varmdal T, Bønaa KH, Mukamal KJ, et al. Influenza vaccination and risk for cardiovascular events: A nationwide self-controlled case series study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21:1–11.
69. Seasonal influenza vaccination in Europe — Vaccination recommendations and coverage rates for eight influenza seasons (2007-2008 to 2014-2015). European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Stockholm, 2017 [consultado 29 Mar 2021]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-vaccination-europe-vaccination-recommendations-and-coverage-2007-2015#no-link>.
70. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/32-33_20.pdf?__blob=publicationFile;1.
71. Garcia A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:2269–77.
72. CIMA. Buscador para profesionales sanitarios [consultado 29 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>.
73. Huber VC. Influenza vaccines: From whole virus preparations to recombinant protein technology. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13:31–42.
74. Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. [Influenza vaccination Effectiveness of current vaccines and future challenges]. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2015;33:480–90.
75. Soema PC, Kompier R, Amorij JP, Kersten GFA. Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;94:251–63.
76. Tosh PK, Jacobson RM, Poland GA. Influenza vaccines: From surveillance through production to protection. *Mayo Clinic Proc*. 2010;85:257–73.
77. Wong SS, Webby RJ. Traditional and new influenza vaccines. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:476–92.
78. Perez-Rubio A, Eiros Bouza JM. Cell culture-derived flu vaccine: Present and future. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14:1874–82.
79. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: http://publications.gc.ca/collections/collection_2018/aspc-phac/HP40-210-2018-eng.pdf.
80. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-vaccines-systematic-review-efficacy.pdf>.
81. Gil de Miguel A, Redondo Marguello E, Díez Domingo J, Ortiz de Lejarazu R, Martínón Torres F. Vacuna antigripal trivalente de alta dosis. Eficacia y efectividad [High-dose trivalent influenza vaccine. Efficacy and effectiveness]. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33:226–39.
82. Ortiz de Lejarazu R, Martínón Torres F, Gil de Miguel A, Díez Domingo J, Redondo Marguello E. Vacuna antigripal trivalente de alta dosis: seguridad e inmunogenicidad [High-dose trivalent influenza vaccine: Safety and immunogenicity]. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34:1–11.
83. Chit A, Becker DL, Diaz Granados CA, Maschio M, Yau E, Drummond M. Cost-effectiveness of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in adults aged 65 years and older: An economic evaluation of data from a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1459–66.
84. Becker DL. High-dose inactivated influenza vaccine is associated with cost savings and better outcomes compared to standard-dose inactivated influenza vaccine in Canadian seniors. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:3036–42.
85. Shireman TI, Ogarek J, Gozalo P, et al. Cost benefit of high-dose vs standard-dose influenza vaccine in a long-term care population during an A/H1N1-predominant influenza season. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20:874–8.
86. Van Aalst R, Russo E, Neupane N, et al. Economic assessment of a high-dose versus standard-dose influenza vaccine: Estimating the impact on hospitalization cost for cardio-respiratory disease in the US veteran population. Paper presented at: ISPOR; 18-22 May. 2019. New Orleans, LA, USA.
87. Chit A, Roiz J, Briquet B, Greenberg DP. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine*. 2015;33:734–41.
88. Skinner L, Jacob J, Bianic F, et al. An economic model to estimate the cost-effectiveness of trivalent influenza vaccine high

- dose for the elderly population in England and Wales. Paper presented at: International Society for Pharmacoeconomics Outcomes Research (ISPOR) 21st Annual European Conference; November 10-14. 2018. Barcelona, Spain.
89. Largeron N, Manton A, Net P, et al. An economic model to estimate the public health impact and cost-effectiveness of vaccination of seniors with Fluzone high dose influenza vaccine in Australia. Paper presented at: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 8th Asia Pacific Conference; September 8-11. 2018. Tokyo, Japan.
 90. Raviotta JMSK, DePasse J, et al. Cost-effectiveness and public health effect of influenza vaccine strategies for US elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:2126-31.
 91. Crépey P, Skinner L, Carroll S, et al. A dynamic transmission model to estimate the public health impact and cost-effectiveness of trivalent influenza vaccine high dose for the elderly population in England and Wales. November 10-14, 2018. Barcelona, Spain.
 92. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/supemtek-epar-product-information_en.pdf.
 93. Paules CI, Sullivan SG, Subbarao K, Fauci AS. Chasing seasonal influenza — The need for a universal influenza vaccine. *N Engl J Med.* 2018;378:7-9.
 94. Jenkins VA, Savi M, Kandeil W. Pertussis in high-risk groups: An overview of the past quarter-century. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16:2609-17.
 95. European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis. En: ECDC Annual Epidemiological Report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020 [consultado 29 Mar 2021. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2018_pertussis.pdf.
 96. Weinberger R, Riffelman M, Kennerknecht N, Hülbe C, Littmann M, O'Brien J, et al. Long-lasting cough in an adult German population: Incidence, symptoms, and related pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37:665-72.
 97. Kandeil W, Atanasov P, Avramioti D, Fu J, Demarteau N, Li X. The burden of pertussis in older adults: What is the role of vaccination? Asystematic literatura review. *Exp Rev Vaccines.* 2019;18:439-55.
 98. 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:240-53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.12.011>. PMID: 23411362.
 99. Moraga F, Campins M. Vacuna de la tos ferina. Reemergencia de la enfermedad y nuevas estrategias de vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:190-6.
 100. Consultado 29 Mar 2021. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/12/GOLD-2021-POCKET-GUIDE-v2.0-14Dec20_WMV.pdf.
 101. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic — United States, Australia Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1305-9, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6937a6>.
 102. Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P. Seasonal influenza activity during the SARS-CoV-2 outbreak in Japan. *JAMA.* 2020;323:1969-71, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6173>.