

ARTÍCULO ESPECIAL



Gac Med Bilbao. 2023;120(4):205-215

Actualizaciones en vacunas y vacunación. Actividad formativa de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Sección de Vacunas y Antimicrobianos y sección de Salud Pública

Sancho-Martínez Rosa^a, Latasa-Zamalloa Pello^b, Figueroa-Cerón Ruth^c, Díez-Azpiri Begoña^d, Lanzeta-Vicente Itziar^e, Madariaga-Torres Lucila^d

a) Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Viceconsejería de Salud. Subdirección de Salud Pública y Adicciones de Gipuzkoa. Gipuzkoa, España.

b) Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Dirección de Salud Pública y Adicciones. Subdirección de Salud Pública y Adicciones de Gipuzkoa. Gipuzkoa, España.

c) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao – Basurto. Hospital Universitario Basurto. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Bilbao, España.

d) Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). Facultad de Medicina. Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología. Leioa, España

e) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Donostialdea. Donostia - San Sebastián, España.s

Recibido el 18 de agosto de 2023; aceptado el 6 de septiembre de 2023

Resumen:

En esta jornada destacamos la incorporación en el calendario infantil de la vacuna frente a la gripe entre los 6 y los 59 meses, con el objeto de prevenir la gravedad en estas edades y la transmisión del virus. También, la vacunación frente a meningococo B ha sido incorporada en el primer año de vida ya que actualmente es el que causa más número de casos. En tercer lugar, la vacuna contra papilomavirus se administrará a los varones adolescentes, a la misma edad y con la misma pauta que a las mujeres. Esta opción ha sido defendida desde hace tiempo desde distintas instancias, atendiendo a razones de equidad, ya que este virus está relacionado causalmente también con varios cánceres que afectan también a los hombres.

En cuanto a las vacunas frente a neumococo, disponemos de varias vacunas, la vacuna de polisacáridos 23-valente y las conjugadas, cuya última versión incluye 20 serotipos. Las vacunas conjugadas han permitido aumentar la inmunogenicidad y la memoria y se ha demostrado que previenen no solo la enfermedad neumocócica invasora sino también

PALABRAS CLAVE

Calendario infantil.
Vacuna meningococo B.
Papilomavirus y equidad en vacunación.
Vacunas contra neumococo.
Vacuna VRS y opciones preventivas.

formas localizadas de la infección. Sin embargo, dada la gran variedad de serotipos que presenta neumococo, no son aún vacunas universales.

Para hacer frente a la morbilidad causada por la reactivación del virus varicela zoster, cuya incidencia está asociada a la edad y a la inmunodepresión, disponemos de una vacuna no replicativa, basada en un antígeno del virus asociado a un adyuvante, que ha demostrado gran efectividad y duración de la protección tanto en población general como en diferentes tipos de pacientes inmunodeprimidos. Dicha vacuna, previamente recomendada en España para grupos vulnerables, se ha incorporado ya al calendario para población general a partir de los 65 años.

Por último, estamos asistiendo al desarrollo de nuevas herramientas para hacer frente a la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS). Ya están autorizados un nuevo anticuerpo monoclonal y, más recientemente también una vacuna frente al VRS para personas a partir de 60 años. Se están realizando ensayos clínicos para una vacuna pediátrica. En nuestro país se están realizando ya recomendaciones para el uso de estas nuevas opciones preventivas.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

GILTZA-HITZAK

Haurrentzako egutegia.
B txerto meningokokoa.
Papilomabirusa eta
ekitate txertaketan.
Pneumokokoaren
aurkako txertoak.
VRS txertoa eta
prebentzio-aukerak.

Txertoen eguneraketak eta txertaketa. Bilboko Medikuntza Zientzien Akademiaren prestakuntza-jarduera. Txerto eta Antimikrobianoen Atala eta Osasun Publikoko Atala

Jardunaldi honetan nabarmendu nahi dugu haurren egutegian gripearean aurkako txertoa 6 eta 59 hilabete bitartean sartzen dela, adin horietan larritasuna eta birusaren transmisioa prebenitzeko. Halaber, B meningokokoaren aurkako txertoa bizitzako lehen urtean txertatu da, gaur egun kasu gehien eragiten dituen baita. Hirugarrenik, papilomabirusaren aurkako txertoa gizon nerabeei emango zaie, adin berean eta emakumeen jarraibide berarekin. Aukera hori aspalditik defendatu da hainbat erakundetatik, ekitate-arrazoiak kontuan hartuta; izan ere, birus hori gizonei ere eragiten dieten hainbat minbizirekin ere lotuta dago.

Pneumokokoaren aurkako txertoei dagokienez, hainbat txerto ditugu, 23-valente polisakaridoen txertoa eta konjugatuak (azken bertsioan 20 serotipo daude). Txerto konjugatuei esker, immunogenizitatea eta memoria areagotu dira, eta frogatu da gaixotasun pneumokoziko inbaditzailea ez ezik, infekzioaren forma lokalizatuak ere prebenitzen dituztela. Hala ere, pneumokoko serotipo ugari daudenez, oraindik ez dira txerto unibertsalak.

Zoster barizelaren birusaren suspertzeak eragindako erikortasunari aurre egiteko, zeinaren intzidentzia adinarekin eta immunodepresioarekin lotuta baitago, birusaren antígeno batean oinarritutako txerto ez-erreplikatibo bat dugu, laguntzaile bati lotua. Txertoak eraginkortasun eta babes-iraupen handia erakutsi du, bai biztanleria orokorrean, bai immunodeprimitutako paziente-mota desberdinetan. Txerto hori, aldezturik Espainian talde kalteberentzat gomendatua, 65 urtetik gorako herritar guztientzako egutegian sartu da.

Azkenik, arnas birus sinzitalak eragindako infekzioari aurre egiteko tresna berriak garatzen ari gara. Dagoeneko baimenduta dago antigorputz monoklonal berri bat eta, berriki, baita VRSaren aurkako txerto bat ere 60 urtetik gorakoentzat. Pediatriako txerto baterako saiakuntza klinikoak egiten ari dira. Gure herrialdean prebentzio-aukera berri horiek erabiltzeko gomendioak egiten ari dira dagoeneko.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Updates on vaccines and vaccination. Training activity of the Academy of Medical Sciences of Bilbao. Vaccines and Antimicrobials Section and Public Health Section

On this day, we highlight the incorporation into the children's immunization schedule of the flu vaccine between 6 and 59 months, in order to prevent severity at these ages and the transmission of the virus. In addition, vaccination against meningococcus B has been incorporated in the first year of life, since it is currently that causes the highest number of cases.

Thirdly, the papillomavirus vaccine will be administered to adolescent males, at the same age and with the same regimen as for females. This option has been defended for a long time from different instances, based on equity reasons, since this virus is also causally related to various cancers that also affect men.

Regarding vaccines against pneumococcus, we have two types of vaccines, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and conjugate vaccines, the latest version of which includes 20 serotypes. Conjugate vaccines have increased immunogenicity and memory and have been shown to prevent not only invasive pneumococcal disease but also localized forms of infection. However, given the great variety of serotypes that pneumococcus presents, they are not yet universal vaccines.

To deal with the morbidity caused by the reactivation of the varicella zoster virus, whose incidence is associated with age and immunosuppression, we have a non-replicating vaccine, based on an antigen from the virus associated with an adjuvant, which has shown great effectiveness and duration of protection both in the general population and in different types of immunocompromised patients. This vaccine, previously recommended in Spain for vulnerable groups, has already been incorporated into the schedule for the general population over 65 years of age.

Lastly, we are seeing the development of new tools to deal with respiratory syncytial virus (RSV) infection. A new monoclonal antibody and, more recently, an RSV vaccine are already licensed for people 60 years and older. Clinical trials are underway for a pediatric vaccine. It has yet to be decided how these new options will be used in our country.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Pediatric vaccination schedule.

Meningococcal B vaccine.

Papillomavirus and equity in vaccination.

Pneumococcal vaccines.

RSV vaccine and preventive options.

Introducción

La incorporación de vacunas nuevas, capaces de proteger la salud individual y colectiva, hace necesario realizar actualizaciones continuas del calendario. En la mesa redonda organizada por las secciones de Vacunas y Antimicrobianos y Salud Pública hemos abordado algunas de dichas cuestiones de actualidad. En primer lugar Dña. Rosa Sancho Martínez trató las importantes novedades que se han ido incorporando al calendario de vacunaciones, tanto en edad infantil como para los adultos, como la vacunación frente a la gripe en niños, la vacuna contra meningococo B, la vacuna frente al virus del papiloma humano en adolescentes varones y la paulatina vacunación frente al herpes zóster de las personas mayores.

La vacunación frente a neumococo, que disminuye la incidencia y la gravedad de estas infecciones, está experimentando avances y cambios en las pautas de vacunación gracias a la comercialización de vacunas conjugadas con un mayor número de serotipos. Quedan aún datos por conocer sobre la efectividad y

otros aspectos de las vacunas más recientemente comercializadas, así como también existen diferencias en los criterios de uso de las vacunas polisacáridas y conjugadas, tanto en población general mayor de 65 años, como en personas inmunocomprometidas. Estas cuestiones fueron abordadas en esta jornada por el Dr. Pello Latasa Zamalloa.

En tercer lugar, la Dra. Ruth Figueroa trató de la vacuna de subunidades adyuvada frente al herpes zóster. Esta vacuna, además de ser un exponente de los nuevos desarrollos en vacunación, presenta datos de efectividad y duración de la protección muy buenos, por lo que existe un importante consenso en que constituye una herramienta muy útil para proteger a las personas frente a esta enfermedad que con frecuencia es debilitante e inhabilitante.

Por último, trajimos a esta mesa los avances que se están produciendo en la posibilidad de controlar el impacto de la infección por el virus respiratorio sincitial. Esta infección muy frecuente, puede acarrear problemas respiratorios graves tanto en lactantes

como en ancianos y en otros grupos de personas vulnerables. Tanto para niños en el primer año de vida como para personas mayores, se han desarrollado fármacos capaces de proteger pasivamente frente a este virus y también se están empezando a autorizar vacunas. El estado de cosas en lo que respecta a estos progresos en la inmunoprofilaxis frente a este virus fue desarrollado en esta jornada por la Dra. Begoña Díez Azpiri.

A continuación, se recoge un resumen de sendas ponencias presentadas en esta jornada.

Novedades en el calendario. Evolución de las coberturas de vacunación . Rosa Sancho Martínez.

Tras el periodo de pandemia se ha podido retomar el seguimiento de las recomendaciones de vacunación no covid, lo que se ha traducido en nuevas recomendaciones de vacunación sistemática tanto en población infantil como adulta¹.

En el calendario de vacunación infantil, las novedades que se han introducido han sido:

Vacunación frente a la gripe estacional.

Para toda la población entre los 6 y 59 meses de edad, durante la temporada de gripe. El objetivo es proporcionar protección individual y comunitaria frente a la infección gripal por el mayor riesgo de hospitalización en esa edad, incluso sin presentar factores de riesgo y por ser principal transmisora de la infección a otros grupos de edad. La pauta recomendada es de una dosis anual, incluida la población que se vacuna por primera vez. En la población con condiciones de riesgo que se vacune por primera vez deberá recibir 2 dosis de vacuna con intervalo de un mes².

Vacunación frente a meningococo B.

La incidencia de la enfermedad meningocócica invasora (EMI) se encuentra en el mínimo de los últimos años, siendo casi inexistente durante la pandemia. Con el fin de las restricciones se ha observado un aumento que indica que volveremos a la situación pre pandémica. De los diferentes serotipos causantes de enfermedad invasiva, es Meningococo B es el de mayor incidencia en la edad infantil. Sólo existe una vacuna autorizada para población recién nacida, una vacuna de cuatro componentes 4CMenB. Es una vacuna que ya se estaba utilizando ampliamente de manera privada y se ha incluido en el calendario de vacunación infantil para la población nacida desde el 1 de enero de 2023. La pauta de vacunación consta de 3 dosis, a la edad de 2, 4 y 12 meses siendo relevante no demorar su administración para evitar estar en riesgo³.

Ampliación de la vacunación frente a papilomavirus a los varones de 12 años de edad (cohorte nacida a partir de 2012).

En Euskadi se incluyó la vacunación frente al VPH en las niñas de 12 años, durante el curso escolar 2007-08 (cohorte de nacimiento de 1995) para redu-

cir la incidencia de cáncer de cérvix. Con las últimas evidencias disponibles se ha establecido también una relación causal de VPH con otros cánceres anogenitales (vagina, vulva, ano y pene) y del área de cabeza y cuello (oro faringe, cavidad oral y laringe) que afectan tanto a población femenina como masculina por lo que se ha ampliado el objetivo general del programa de vacunación frente a VPH a la prevención, en ambos sexos, de la infección persistente y de las enfermedades relacionadas con VPH, independientemente del genotipo causante, localizadas en cérvix, área ano-genital y cabeza y cuello.

Por ello, se ha incluido la vacunación de los varones adolescentes en el '*Calendario de Vacunación*' sistemática a la misma edad que ya estaba establecido para las niñas. La pauta de vacunación es de 2 dosis a los niños y niñas de 12 años con un intervalo mínimo de 6 meses (0, 6) y se desarrollará como se hizo desde el inicio de esta vacunación, durante curso escolar de 6º de Educación Primaria en todos los centros escolares de la CAPV, tanto públicos como privados. Esta vacunación comenzará el próximo curso escolar 2023-24.

Vacunación frente a Herpes Zóster.

En el calendario de vacunación de población adulta se ha introducido la vacuna frente al herpes zóster. Esta es una enfermedad muy prevalente, cuya incidencia aumenta con la edad, inmunodepresión y ciertas condiciones de riesgo. En 2023 se ha decidido incorporar la vacunación en varias cohortes cada año. Como se explica más adelante la única vacuna disponible es la vacuna inactivada adyuvada denominada HZ/su. Durante este año se empezará a vacunar a las personas nacidas en 1943, 1944 y 1958. La pauta de vacunación consta de dos dosis, con un intervalo de 2 meses entre las dosis⁵.

Vacunas frente a neumococo. VCN20. Pello Latasa Zamalloa.

El neumococo, *Streptococcus pneumoniae*, es la causa más frecuente de neumonía comunitaria y afecta especialmente a las edades extremas de la vida y a grupos de riesgo. Desde 2015, las formas invasivas son de declaración obligatoria, y la letalidad se encuentra en torno al 14% de los pacientes hospitalizados en España, con una incidencia de formas invasivas de alrededor de 9,40/100.000⁶.

Las vacunas disponibles para combatir el neumococo son las polisacáridas y las conjugadas. Las vacunas polisacáridas ofrecen una respuesta inmunológica tipo T independiente, no generan memoria inmunológica y tienen una protección de corta duración. Por otro lado, las vacunas conjugadas ofrecen una respuesta inmunológica tipo T dependiente, generan memoria inmunológica, proporcionan inmunidad en mucosas y generan protección comunitaria⁷.

Los programas de vacunación varían según la edad y los grupos de riesgo. Para los menores de 5

años, se recomienda la vacuna conjugada VNC13 con una pauta de 2+1 a los 2, 4 y 11 meses. En mayores de 65 años, se recomienda una dosis de la vacuna polisacárida VNP23. En los grupos de riesgo se recomienda la inmunización de manera secuencial y combinando ambas vacunas (VNC13+VNP23)^{7,8}.

Los estudios que comparan la inmunogenicidad en adultos sanos muestran diferencias poco importantes a favor de la VNC. Estas tampoco parecen claras en personas de edad avanzada. Además, hay incertidumbre sobre la duración de la protección y el papel que las VNC tienen reemplazo de los serotipos en la población. A pesar de las limitaciones, la vacuna VNC20, que cubre más serotipos y es más sencilla de administrar, parece ser especialmente adecuada para los grupos de alto riesgo⁹.

Es fundamental seguir reforzando los sistemas de información de vacunaciones y la vigilancia epidemiológica para evaluar el impacto de las estrategias de vacunación y mejorar el conocimiento sobre la eficacia y seguridad de las vacunas frente al neumococo.

Vacunarse frente al herpes zóster. Ruth Figueroa Cerón.

El Herpes Zóster (HZ) es una enfermedad vírica frecuente y debilitante causada por la reactivación del virus varicela zóster (VVZ), el mismo que causa la varicela, una enfermedad típica de la infancia que ha sufrido el 95% de los adultos en Europa. Tras padecer la varicela el VVZ permanece latente en el sistema nervioso y puede reactivarse como HZ en cualquier momento. La reactivación del virus se produce cuando hay una disminución de la inmunidad celular, bien de forma natural debido al envejecimiento o como consecuencia de tratamientos y/o enfermedades que inducen inmunosupresión.

La incidencia general es de 351,6 casos por 100.000 habitantes en España^{10,11}. Esta enfermedad es tan frecuente que se estima que aproximadamente 1 de cada 4 personas desarrollará HZ en su vida. En los últimos años, la incidencia del herpes zóster ha aumentado en todo el mundo debido al envejecimiento de la población, y esta tendencia es independiente de la zona geográfica.

El HZ aparece en la piel una zona dolorosa que produce una sensación ardiente o punzante con escozor y prurito que suele localizarse en el tronco, el cuello, la cara o el ojo. En pocos días esa zona dolorosa se convierte en erupción cutánea con ampollas que acaban, finalmente, en costras.

Las complicaciones más severas y frecuentes del HZ es la Neuralgia Post-Herpética (NPH), que se manifiesta como dolor neurálgico persistente en el área de la erupción cutánea, incluso cuando ésta ha desaparecido, debido al daño de un nervio causado por el virus cuando avanza hacia la piel. La NPH es mucho más frecuente en las personas ancianas; el 40% aparece en mayores de 70 años y, aproximadamente, el 65% en los pacientes mayores de 50 años⁵.

La prevención del HZ y la NPH a través de la vacunación contribuirá a mejorar el bienestar de las personas mayores de 50 años, evitándoles enfermedades dolorosas y debilitantes que afectan seriamente a su vida diaria, su productividad laboral, su contribución económico-social, al mismo tiempo que reducirá la presión sobre los sistemas sanitarios al reducir el uso de recursos asistenciales, incluyendo tratamientos.

Shingrix® (RZV), de la compañía GSK, autorizada por la Comisión Europea el 21 de marzo de 2018¹¹, es una vacuna de subunidades recombinante adyuvada que contiene la glicoproteína E del VVZ y el adyuvante AS01B encargado de potenciar y modular esa respuesta inmunitaria frente a la gE. De forma adicional, está indicada para la prevención del HZ y de la NPH en adultos a partir de los 18 años de edad que tienen un mayor riesgo de HZ. Al no ser una vacuna viva atenuada, Shingrix no está contraindicada en pacientes inmunocomprometidos⁵.

La vacuna está constituida por el antígeno que es la glicoproteína E y un sistema adyuvante denominado AS01B. La glicoproteína E se ha demostrado que es la más abundante en el virión, que se expresa en ganglios y lesiones dérmicas y que induce respuesta humoral y celular. El sistema de adyuvante AS01B está formulado en liposomas y está constituido por lipopolisacárido detoxificado de *Salmonella minnesota* (MPL) y una fracción purificada de saponina denominada Q21, consiguiéndose con dicho sistema de adyuvantes una respuesta humoral y celular, incluida la respuesta T citotóxica (Figura 1)^{12,13}. Shingrix® ha demostrado ser inmunógena, segura y eficaz en las poblaciones IC estudiadas, incluso, considerando el impacto de la edad, la enfermedad de base, tratamientos inmunosupresores o el momento de la inmunización.

Shingrix® es una de las vacunas con un desarrollo clínico más completo en grupos de riesgo⁵. De hecho, para la evaluación de la eficacia en personas con condiciones de riesgo a partir de los 18 años de edad se llevaron a cabo dos estudios de eficacia con HZ/su, de fase III, controlados con placebo, con una pauta de 2 dosis administradas con 1-2 meses de intervalo: Zoster-002 (con adultos ≥ 18 años receptores de TPH autólogo vacunados 50-70 días después de recibir el trasplante) con una eficacia de la vacuna frente a HZ de 68,2% (IC95%: 55,5-77,6) y frente a NPH en adultos ≥ 18 años fue de 89,3% (IC95%: 22,5-99,8) y Zoster-039 (con personas con hemopatías malignas vacunadas durante el curso de la terapia antitumoral o tras completar la misma) con una eficacia de la vacuna de 87,2% (IC95%: 44,2-98,6). En el Zoster-002, Shingrix® redujo de forma significativa las complicaciones relacionadas con HZ en un 77,8% (IC95%: 19,0-96,0), en receptores de TPH autólogo ≥ 18 años, así como las hospitalizaciones relacionadas con HZ en un 84,7% (IC95%: 32,1-96,6).

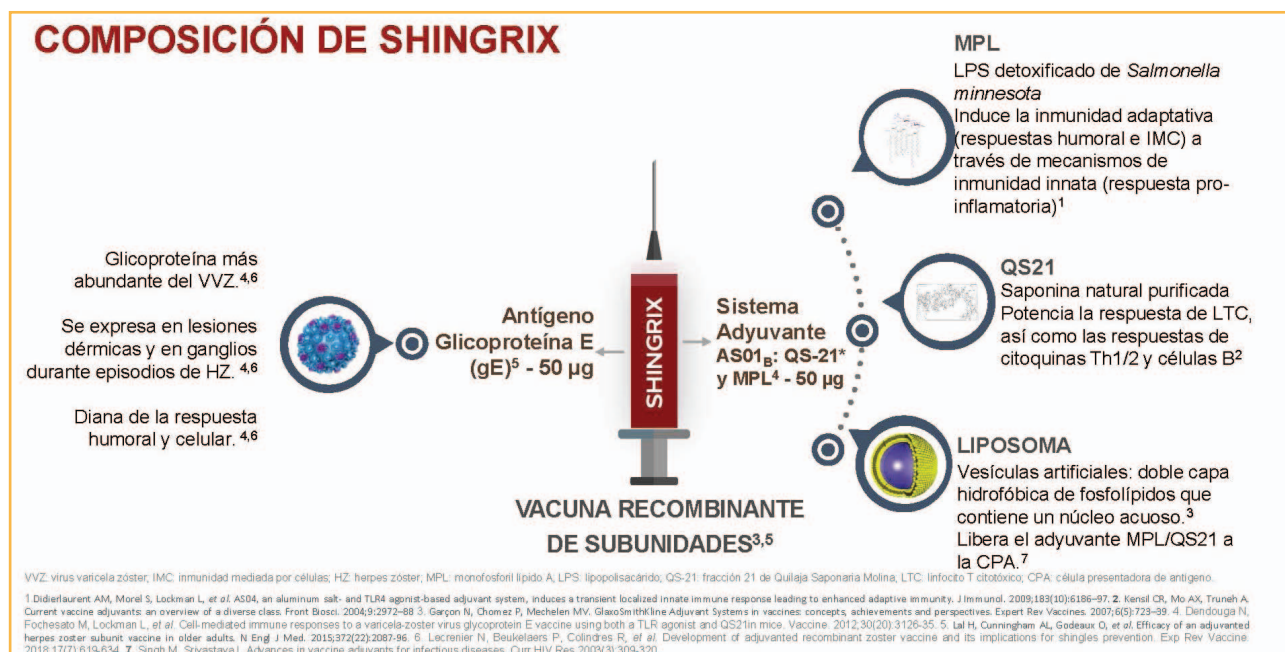


Figura 1. Resumen de la composición de la vacuna Shingrix. Cedida por GSK.

La efectividad vacunal en personas con enfermedades autoinmunes fue similar a la de la población general. Sin embargo, en personas con estas patologías que reciben tratamiento inmunosupresor la efectividad vacunal presentó un leve, aunque estadísticamente significativo, descenso (HR = 1,22; IC95% 1,02-1,46) comparada con individuos inmunocomprometidos. La efectividad vacunal tras la segunda dosis en personas inmunocomprometidas fue del 64,1% (IC95%: 57,2-69,8%) mientras que en inmunocompetentes fue el 70,9% (IC95%: 69,3-72,4%).

Al igual que ocurre en personas inmunocompetentes, se ha demostrado una mayor efectividad vacunal tras la segunda dosis y una mayor protección a largo plazo, lo que demuestra la importancia del cumplimiento de la pauta. La vacuna RZV ha demostrado inducir una respuesta inmunitaria, tanto humoral como celular, potente y mantenida en el tiempo de 10 años después de la vacunación inicial.

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

La eficacia de la vacuna RZV no se ve afectada por enfermedades de base como EPOC, diabetes, depresión o enfermedad renal crónica y muestra una elevada eficacia en personas con inmunodepresión. El perfil de seguridad es similar en personas con condiciones de riesgo que en la población general. La vacuna RZV también ha demostrado ser altamente eficaz frente a otras complicaciones relacionadas con HZ como son vasculitis por HZ, enfermedad diseminada,

enfermedad oftálmica, enfermedad neurológica incluyendo accidente cerebro-vascular y enfermedad visceral.

El Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones revisó en abril de 2023 las recomendaciones de vacunación⁵, que son en estos momentos:

1. Pacientes en grupos de riesgo a partir de 18 años, con dos dosis de vacuna administrados en el momento recomendado según la situación del paciente, preferentemente en:

- Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).
- Trasplante de órgano sólido (TOS).
- Tratamiento con fármacos anti-JAK
- VIH
- Hemopatías malignas

2. Incorporar la vacunación sistemática frente a HZ con la vacuna HZ/su en la población general en la cohorte de 65 años en el año 2022, tras confirmación de disponibilidad de do-sis. En función de la disponibilidad de dosis se captará y vacunará al menos una cohorte por año comenzando por la cohorte que cumple 80 años y descendiendo en edad hasta alcanzar a la primera cohorte que se vacunó a los 65 años.

Se podrá vacunar a las personas que han recibido vacuna ZVL con anterioridad, administrando la primera dosis de HZ/su al menos 5 años después de ZVL.

La vacunación con HZ/su es segura en cualquier momento tras haber sufrido un herpes zóster y recuperarse de las lesiones (desaparición de las vesículas). Aun-

que la evidencia es limitada, se recomienda retrasar la vacunación entre 6 meses y un año tras el herpes zóster en las personas inmunocompetentes, con la finalidad potencial de obtener una mayor respuesta a medio plazo. Sin embargo, en personas con inmunodepresión, y dado el riesgo elevado de recidiva, se puede vacunar inmediatamente tras la recuperación del herpes zóster.

En el País Vasco, a partir de abril de 2022 se empezaron a vacunar los grupos de riesgo y en 2023 se ha iniciado la vacunación de la población general, comenzando por las personas nacidas en 1958, 1943 y 1944, como se ha dicho anteriormente.

La pauta de vacunación recomendada son dos dosis, tanto para adultos sanos como con riesgo incrementado, tal y como se esquematiza en la Figura 2.

En resumen, la prevención del HZ y la NPH a través de la vacunación contribuirá a mejorar el bienestar de las personas mayores, tratamientos y/o enfermedades que inducen inmunosupresión, evitándoles enfermedades dolorosas y debilitantes que afectan seriamente a su vida diaria, su productividad laboral, su contribución económico-social, al mismo tiempo que reducirá la presión sobre los sistemas sanitarios al reducir el uso de recursos asistenciales, incluyendo tratamientos.

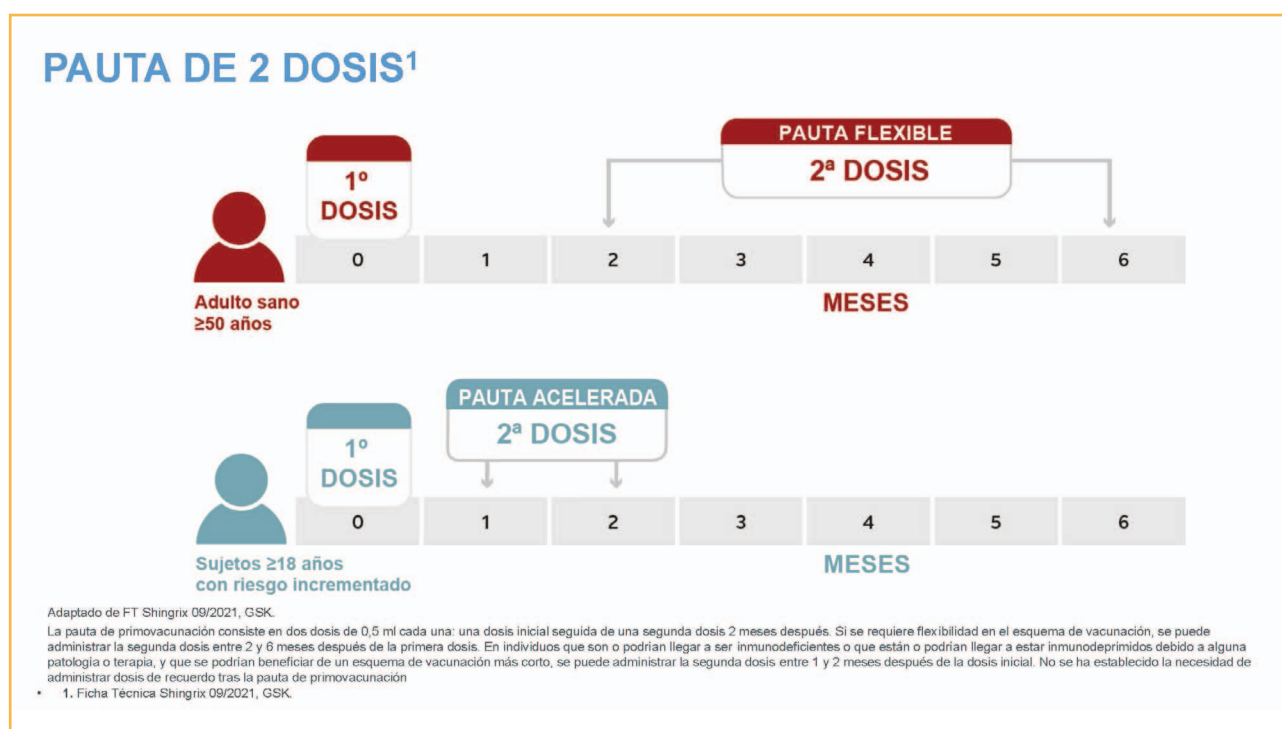


Figura 2. Pauta de vacunación recomendada. Cedita por GSK.

Inmunoprolifaxis de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS). Atajando la infección.. Begoña Díez Azpiri

El virus respiratorio sincitial causa cuadros respiratorios con un amplio espectro de severidad/gravedad, particularmente en los extremos de la vida. Su distribución es global, y constituye una causa frecuente de morbi-mortalidad. Se estima que el 70% de niños son infectados en su primer año de vida, dando lugar anualmente a 3 millones de hospitalizaciones y casi 60.000 muertes en niños menores de cinco años¹⁴. Más del 97% de la mortalidad infantil por VRS se concentra en los países con ingresos medios y bajos. La mayoría de las muertes se producen en las comunidades donde las niñas y niños carecen de acceso a oxígeno ni a terapia respiratoria¹⁵.

Por otra parte, datos recientes aportados por los Centros de Control de Enfermedades infecciosas CDC estadounidense, estiman que la infección por VRS produce de 6.000 a 10.000 muertes cada año en adultos mayores de 65 años, y al menos 60.000 hospitalizaciones en este grupo de edad¹⁶.

La infección por el virus tiene una distribución estacional, coincidiendo en los meses fríos con la temporada de gripe (octubre a marzo). En la pasada temporada 2021-2022, se observó un incremento en la incidencia de VRS en todo el mundo contribuyendo a lo que se denominó la triple epidemia (Covid-19, Gripe y VRS)¹⁷. El aumento inesperado de dicha infección levantó la alarma ante la posibilidad de que el VRS hubiera mutado haciendo temer ganancia de patogenicidad y cambios antigénicos que obstaculizaran

el desarrollo de vacunas. Estudios realizados han demostrado que durante la citada temporada han circulado los dos subtipos VRS-A y VRS-B, al igual que en anteriores periodos estacionales, lo cual afortunadamente demuestra estabilidad viral¹⁸.

Itinerario de la Inmunoprofilaxis contra el VRS

Poco tiempo después del descubrimiento del virus 1956, se desarrolló en 1960 una vacuna basada en virus inactivados que fue ensayada en infantes seronegativos. Se observó que el grupo vacunado desarrollaba anticuerpos contra la espícula del virus proteína F o proteína de fusión, molécula a través de la cual el virus accede a las células del epitelio respiratorio y para la que se generaban anticuerpos neutralizantes.

Desafortunadamente, esta vacuna no llegó a ser aprobada por causar efectos secundarios severos, agra-

vando el curso de la infección¹⁹. Esto supuso un freno en el desarrollo de vacunas y un giro en la estrategia inmunoprolifática hacia la inmunidad pasiva mediante el uso de anticuerpos monoclonales.

Desde 1984 y hasta ahora Palivizumab ha constituido el único inmunofármaco disponible para la prevención de la bronquiolitis. Este anticuerpo monoclonal humanizado, está indicado para la infección por el virus en lactantes susceptibles de sufrir el cuadro grave, es decir con prematuridad, sistema inmunológico debilitado²⁰.

Recientes avances científicos han planteado un nuevo escenario en el que se despliega un abanico de posibilidades para el control de la infección (Figura 3) lo que en este momento supone un reto en la toma de decisiones por parte de los organismos de salud pública.

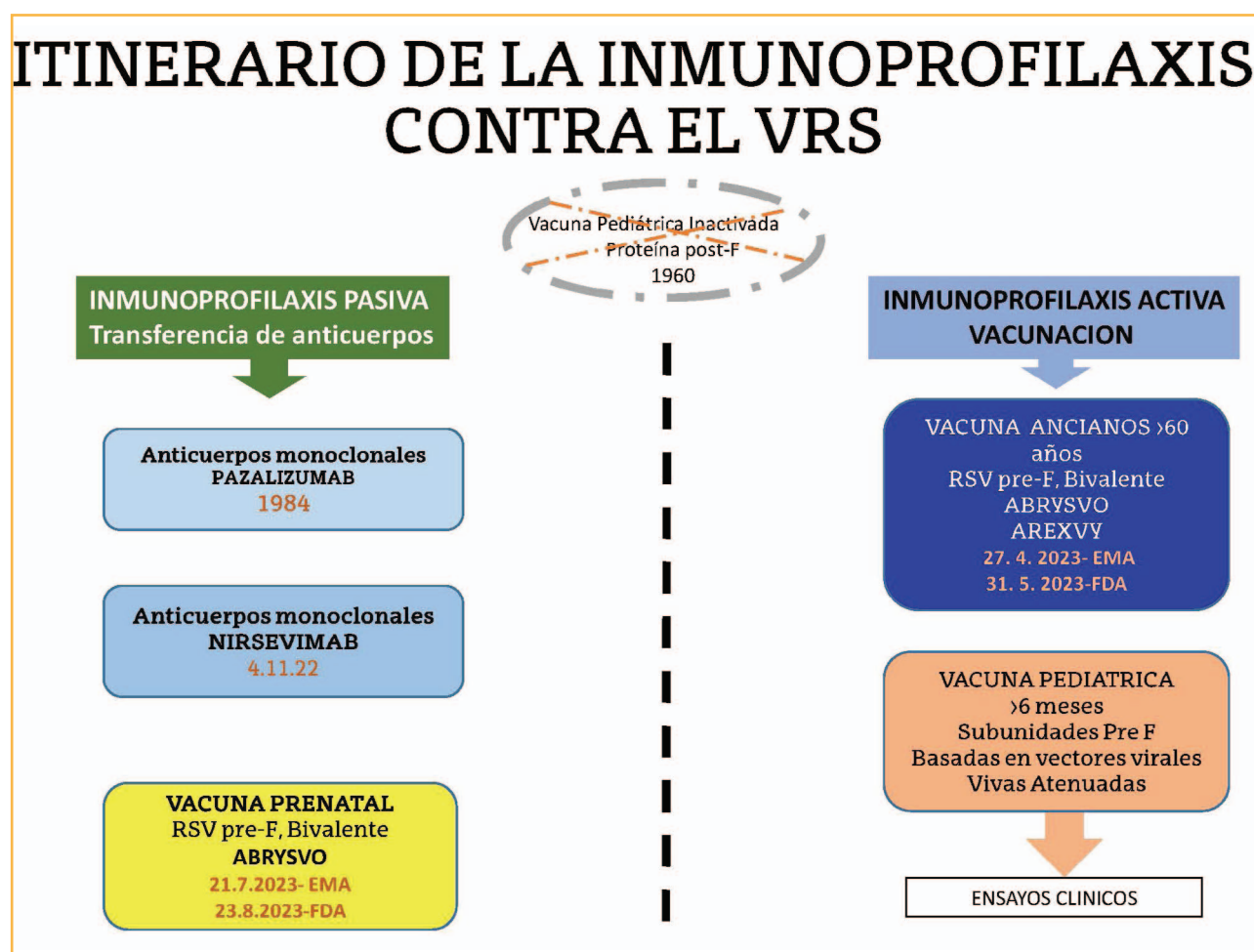


Figura 3 . Resumen de las opciones de inmunoprofilaxis activa y pasiva frente al VRS.

Inmunoprofilaxis pasiva

A finales de 2022 la agencia europea del medicamento (EMA) y la americana (FDA) aprobaron el uso de un anticuerpo monoclonal humano, Nirsevimab,

para recién nacidos de hasta 1 año²¹. Este nuevo anticuerpo tiene una semivida extendida lo que consigue ofrecer protección durante el periodo estacional con una sola inyección. Esto supone una mejora fren-

te a las dosis mensuales que debían ser administradas para conseguirlo con Palivizumab. Los estudios clínicos realizados, indican que es seguro y eficaz y permiten extender su utilización a todos los recién nacidos²².

La comisión interministerial de precios de los medicamentos del Ministerio de Sanidad Español ha propuesto la financiación total o parcial de Beyfortus® (Nirsevimab Sanofi)²³. Si bien, por el momento no existe unanimidad entre las comunidades autónomas en la decisión de introducirlo en el nuevo calendario vacunal 2023- 2024. Este fármaco implica una inmunidad donada, inmunoprofilaxis pasiva, y no una vacunación (inmunoprofilaxis activa). Su inclusión en el calendario vacunal impone un cambio de denominación actual a calendario de inmunización cuyo término incluiría ambas estrategias profilácticas.

Nuevas vacunas para el VRS

En 2013 se identificó la causa de los efectos secundarios de la primera vacuna los anticuerpos generados contra la proteína post-F, resultante del cambio conformacional que sufría la proteína F tras la inactivación con formol²⁴. Este descubrimiento permitió reformular la vacuna utilizando la proteína pre-fusión (pre-F)²⁵. Vacunas basadas en esta proteína han sido ensayadas clínicamente arrojando favorables resultados de eficacia y seguridad^{26,27}.

ABRYSV0 (Pfizer)²⁸, formulada sin adyuvantes, y AREXVY (GSK)²⁹ son dos de estas vacunas que se han aprobado hace menos de un mes, tanto por la EMA como por la FDA, con la indicación de inmunización activa para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior (LRTD) causada por el virus respiratorio sincitial (VRS) en personas de 60 años de edad y mayores.

Pendiente de aprobación se encuentra la vacuna ABRYSVO, para la indicación en inmunización prenatal³⁰. El planteamiento es vacunar a la mujer embarazada en semanas previas al nacimiento, con objetivo de que se produzca una transferencia de anticuerpos maternos al feto. La inmunidad transferida puede durante aproximadamente 6-8 meses proteger al neo-nato desde su nacimiento.

Esta estrategia vacunal constituye otra de las dos formas disponibles a de inmunoprofilaxis pasiva y supone una opción alternativa al uso de los anticuerpos monoclonales (nirsevimab) en las primeras etapas de la vida. Bajo las recomendaciones favorables que ha realizado el comité asesor de vacunas de la FDA es probable que ABRYSVO alcance su aprobación en el mes de agosto de 2023.

Si bien estas estrategias de inmunización prometen un gran avance en el control de la infección grave por VRS reduciendo a buen seguro la hospitalización y la mortalidad quedan retos que alcanzar para el futuro.

Uno de los objetivos más importantes es conseguir una vacuna pediátrica segura. En estos momentos se están realizando numerosos estudios clínicos con vacunas destinadas al grupo de edad a partir de los 6 meses³¹. Entre otros avances, la mayor parte de ellas exploran la eficacia de la vía de administración intranasal. Además, se espera de estas nuevas vacunas que alcancen un objetivo por ahora no conseguido ni por la infección natural por VRS ni por ninguno de las inmunoprofilácticos disponibles, que la inmunidad sea duradera.

En resumen, actualmente para atajar la infección contamos con anticuerpos que podemos administrar o transferir por vía placentaria que cubren los primeros meses de vida y se prevé que en poco tiempo dispongamos de vacunas para edad pediátrica. A la espera del posicionamiento del Ministerio de Sanidad y de los responsables de salud de las distintas comunidades autónomas, quizás la suma de ambos recursos constituya a medio plazo la mejor estrategia defensiva contra el virus.

Bibliografía

1. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2023. Calendario aprobado por la Comisión de Salud Pública del Consejo Inter-territorial del SNS el 19 de diciembre de 2022. https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/Calendario-Vacunacion_Todalavida.pdf
2. Grupo de trabajo de Recomendaciones de Vacunación frente a gripe en población infantil de 6 a 59 meses de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, octubre 2022. https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe_PoblacionInfantil.pdf
3. Grupo de trabajo vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, noviembre 2022. https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/MenB_2022.pdf
4. Grupo de trabajo de Vacunación frente a VPH en varones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, octubre 2022. <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/>

- [docs/Recomendaciones_vacunacion_VPHVarones.pdf](#).
5. 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. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/progra_masDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf
 6. Enfermedad neumocócica invasiva en España. Periodo 2015-2021 <https://revista.isciii.es/index.php/bes/issue/view/290/275>
 7. Manual de Vacunaciones de Euskadi. Actualizado el 3 de junio del 2020 https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/manual_vacunaciones/es_def/adjuntos/4_7_neumococo.pdf
 8. Salud Pública y Adicciones. Informe 2019-2021 https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/informes_salud_publica/es_def/adjuntos/Informe-2019-2021-salud-publica-adicciones.pdf
 9. Consenso de la SEMPSPGS sobre vacunación frente a NEUMOCOCO en el adulto <https://www.sempspgs.es/es/-/7-Prevencion-de-la-enfermedad-a-nivel-individual/143-Consenso-de-la-SEMPSPGS-sobre-vacunacion-frente-a-NEUMOCOCO-en-el-adulto.htm>
 10. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación del Herpes Zóster en España, 1998-2018. Madrid, agosto 2020. https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/HERPES%20ZOSTER/Informe_HZ_Espa%3%b1a_1998-2018.pdf
 11. European Medicines Agency (EMA) (2018). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/shingrix>
 12. Dendouga, N., Fochesato, M., Lockman, L., Mossman, S., & Giannini, S. L. 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), 3126–3135. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.088>
 13. Lecrenier, N., Beukelaers, P., Colindres, R., Curran, D., De Kesel, C., De Saegher, J. P., Didierlaurent, A. M., Ledent, E. Y., Mols, J. F., Mrkvan, T., Normand-Bayle, M., Oostvogels, L., Da Silva, F. T., Vassilev, V., Vinals, C., & Brex, A. Development of adjuvanted recombinant zoster vaccine and its implications for shingles prevention. Expert review of vaccines. 2018; 17(7), 619–634. <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1495565>
 14. Li Y, Wang X, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 May 28;399(10340):2047–2064.
 15. Carbonell-Estrany X, Simões EA, Bont LJ, Paes BA. RSV Prevention Collaborators. Prioritising respiratory syncytial virus prevention in low-income and middle-income countries. *Lancet Glob Health*. 2023 May;11(5): e655–e657.
 16. CDC (Centros para el control y la Prevención de enfermedades) 2022. El VRS en los adultos mayores y los adultos con afecciones crónicas. <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/older-adults-sp.html>
 17. European Centre for Disease Prevention and Control Intensified circulation of respiratory syncytial virus (RSV) and associated hospital burden in the EU/EEA. 2022 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/intensified-circulation-respiratory-syncytial-virus-rsv-and-associated-hospital>
 18. Adams G et al. Viral Lineages in the 2022 RSV Surge in the United States. *N Engl J Med*. 2023 Apr 6; 388(14):1335–1337. doi: 10.1056/NEJMc2216153. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36812457; PMCID: PMC10081154.
 19. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969 Apr; 89(4):405–21. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a120954. PMID: 4305197.
 20. Garegnani L, Styrmisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 16; 11(11):CD013757. doi: 10.1002/14651858.CD013757.pub2. PMID: 34783356; PMCID: PMC8594174.
 21. Keam SJ. Nirsevimab: First Approval. *Drugs*. 2023 Feb; 83(2):181–187. doi: 10.1007/s40265-022-01829-6. PMID: 36577878.
 22. Wilkins D, Yuan Y, Chang Y, Aksyuk AA, Núñez BS, Wählby-Hamrén U, Zhang T, Abram ME, Leach A, Villafana T, Esser MT. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nat Med*. 2023 May; 29(5):1172–1179. doi: 10.1038/s41591-023-02316-5. Epub 2023 Apr 24. PMID: 37095249; PMCID: PMC10202809.
 23. Ministerio de Sanidad Español. Puntos destacados de la reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos - 11 de mayo de 2023 La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. En https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/NOTAINFORMATIVACIPM_MAYO23.pdf

24. Boyington JC, Chuang GY, Soto C, Baxa U, Bakker AQ, Spits H, Beaumont T, Zheng Z, Xia N, Ko SY, Todd JP, Rao S, Graham BS, Kwong PD. Structure-based de-sign of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science*. 2013 Nov 1;342(6158):592-8. doi: 10.1126/science.1243283. Erratum in: *Science*. 2013 Nov 22;342(6161):931. PMID: 24179220; PMCID: PMC4461862.
25. McLellan JS, Chen M, Joyce MG, Sastry M, Stewart-Jones GB, Yang Y, Zhang B, Chen L, Srivatsan S, Zheng A, Zhou T, Graepel KW, Kumar A, Moin 13. Killikelly AM, Kanekiyo M, Graham BS. Pre-fusion F is absent on the surface of formalin-inactivated respiratory syncytial virus. *Sci Rep*. 2016; 29;6:34108.
26. Walsh EE, Pérez GM, Zareba AM et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023; 388:1465-1477. DOI: 10.1056/NEJMoa2213836.
27. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, Schwarz TF, van Zyl-Smit RN, Campora L, Dezutter N, de Schrevel N, Fissette L, Da-vid MP, Van der Wielen M, Kostanyan L, Hulstrøm V; AReSVi-006 Study Group. Res-piratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604. PMID: 36791160.
28. European Medicines Agency (2023). First vaccine to protect older adults from res-piratory syncytial virus (RSV) infection. En <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-vaccine-protect-older-adults-respiratory-syncytial-virus-rsv-infection>
29. FDA NEWS RELEASE (2023). La FDA aprueba la primera vacuna contra el virus sincitial respiratorio (VRS). En <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-la-primera-vacuna-contra-el-virus-sincitial-respiratorio-vrs>.
30. Kampmann, B., Madhi S., Munjal, I., Simões E. et al. for the MATISSE Study Group*. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023; 388:1451-1464.
31. Mazur N, MD et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2023 jan 23; (1): 2-21. doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00291-2.