

RECIBIDO:

16 julio 2024

ACEPTADO

15 agosto 2024

Recomendaciones ALAT para el uso de vacunas respiratorias.

Guía de práctica clínica basada en evidencias

ALAT Recommendations for the Use of Respiratory Vaccines Evidence-Based Clinical Practice Guideline

Rafael Rodríguez
<https://orcid.org/0000-0003-2320-958X>
Francisco Arancibia
<https://orcid.org/0000-0001-5429-5420>
Mark Cohen
<https://orcid.org/0000-0003-0222-3817>
Lydiana Ávila
<https://orcid.org/0000-0002-9579-1591>
Adrián Rendón
<https://orcid.org/0000-0001-8973-4024>
Lorena Noriega-Aguirre
<https://orcid.org/0000-0003-1806-9797>

Rafael Rodríguez¹, Francisco Arancibia², Mark Cohen³, Lydiana Ávila⁴,
Adrián Rendón⁵, Lorena Noriega-Aguirre⁶

1. Neumoclinic, David, Chiriquí, Panamá
2. Instituto Nacional del Tórax, Servicio de Medicina Respiratoria, Santiago de Chile, Chile; Clínica Santa María, Santiago de Chile, Chile; Asociación Latinoamericana de Tórax.
3. Hospital Centro Médico, Ciudad de Guatemala, Guatemala.
4. Hospital Nacional de Niños-CCSS, Departamento de Medicina, San José, Costa Rica.
5. Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario "Dr. Jose Eleuterio Gonzalez", CIPTIR, Monterrey, México.
6. Universidad de Panamá, Facultad de medicina; Ciudad de la salud de la Caja de seguro Social; Investigadora Nacional I del SNI - SENACYT Panamá.

AUTOR CORRESPONSAL:

Lorena Noriega-Aguirre, lorena.noriega@up.ac.pa

Colaboradores

Irlanda Alvarado-Amador, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México
<https://orcid.org/0009-0007-6896-3515>

Antonio R. Anzueto, Universidad de Texas, Sección pulmonar y cuidados intensivos South Texas Veterans Health Care system, San Antonio, Texas, Estados Unidos de América <https://orcid.org/0000-0002-7007-588X>

Marcos I. Restrepo, MD, MSc, PhD - GRECC/South Texas Veterans Health Care System and UT Health San Antonio, San Antonio, Texas, Estados Unidos de América <https://orcid.org/0000-0001-9107-3405>

Carlos Luna, Hospital de Clínicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina <https://orcid.org/0000-0002-9288-096X>

Manuel E. Soto-Martínez, MD MSc. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saénz Herrera", Departamento de Medicina, Servicio de Neumología; Caja Costarricense Seguro Social; Universidad de Costa Rica, Escuela de Medicina, Departamento de Pediatría, San José, Costa Rica. <https://orcid.org/0000-0002-5509-6164>

Vivian Leske, Hospital de Pediatría Prof. J. P. Garrahan, Servicio de Neumonología, Unidad de Sueño, Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-9294-2542>

Gustavo Lopardo, Hospital Bernardo Houssay, Enfermedades Infecciosas, Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-0886-2380>

Alfredo Guerreros Benavides, Clínica Internacional, Lima Perú; Sociedad Peruana de Neumología. <https://orcid.org/0000-0002-3240-2886>

Jose A. Castro-Rodríguez, MD. PhD. ATSF. Escuela de medicina, Neumología pediátrica; Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. <https://orcid.org/0000-0002-0708-4281>

Patricia Schonfeldt, Instituto Nacional del Tórax, Laboratorio de Función Pulmonar; Facultad de medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile. <https://orcid.org/0000-0002-0716-1726>

Rolando Ulloa-Gutiérrez, Universidad de Ciencias Médicas UCIMED, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, San José, Costa Rica. <https://orcid.org/0000-0002-9157-9227>

Alejandro Videla, Hospital Universitario Austral, Servicio de Neumología, Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-1401-3852>

Adrián Ceccato, Hospital Universitari Parc Taulí, Critical Care Center; Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA); Universitat Autònoma de Barcelona, Department of Medicine, Sabadell, España; Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Respiratorias (CIBERES); Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; Intensive care unit, Hospital Universitari Sagrat Cor, Grupo Quironsalud, Barcelona, Spain. <https://orcid.org/0000-0001-9454-062X>

Por el grupo de metodólogos Medsolid

Agustín Acuña-Izcaray, Universidad Central de Venezuela, Hospital Universitario de Caracas, Cátedra de Neumonología y Cirugía Torácica; Centro Médico Docente La Trinidad, Servicio de Neumonología, Caracas, Venezuela. <https://orcid.org/0000-0003-3159-6700>

Efraín Sánchez, Centro de Investigación Respiratorio (CIR), Guayaquil, Guayas, Ecuador. <https://orcid.org/0000-0001-8189-2482>

Resumen

Introducción: Las infecciones respiratorias son las enfermedades respiratorias con mayor mortalidad en el mundo. Las causadas por *Streptococcus pneumoniae*, virus de influenza, *Bordetella pertussis*, SARS-CoV-2 y el Virus Sincitial Respiratorio, cuentan hoy día con vacunas seguras y efectivas. Este documento representa una guía de práctica clínica (GPC) de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), elaborada por iniciativa de los departamentos de enfermedades infecciosas y pediatría, con el objetivo de establecer recomendaciones sobre vacunas respiratorias, utilizando la evidencia disponible.

Método: Se estableció un grupo de desarrollo de las guías conformado por cinco médicos responsables globales del proyecto, se crearon cinco subgrupos de trabajo, uno por cada vacuna, con expertos neumólogos de adulto, pediatras e infectólogos invitados, que generaron preguntas clínicas. Se trabajó con un grupo de expertos metodólogos que transformaron preguntas clínicas en preguntas PICO, seleccionándose nueve preguntas por método DELPHI. Luego, se utilizó el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para evaluar la evidencia disponible.

Resultados: Se obtuvieron recomendaciones para población adulta y pediátrica de las vacunas de neumococo, influenza, tos ferina, COVID-19 y Virus Respiratorio Sincitial basadas en preguntas PICO.

También se agregaron recomendaciones basadas en preguntas narrativas relacionadas al uso de vacunas respiratorias en población con enfermedades respiratorias crónicas como asma, EPOC y fibrosis pulmonar.

Palabras clave: Vacunas neumocócicas, Vacunas contra la influenza, Vacunas contra la COVID-19, Vacunas de ARNm, Vacunas contra la tos ferina, Vacunas contra el VRS.

Abstract

Introduction: Respiratory infections are the leading cause of respiratory disease-related mortality worldwide. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*, influenza virus, *Bordetella pertussis*, SARS-CoV-2 and Respiratory Syncytial Virus (RSV) now have safe and effective vaccines available.

This document represents a Clinical Practice Guideline (CPG) by the Latin American Thoracic Association (ALAT), developed through the initiative of the departments of infectious diseases and pediatrics, with the goal of establishing recommendations on respiratory vaccines using the available evidence.

Method: A guideline development group was established, composed of five lead physicians responsible for the overall project. Five working subgroups were created, one for each vaccine, involving invited experts in adult pulmonology, pediatrics, and infectious diseases, who formulated clinical questions. A group of expert methodologists then transformed these clinical questions into PICO questions, with nine questions selected using the DELPHI method. The GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) system was then used to assess the available evidence.

Results: Recommendations were obtained for the adult and pediatric populations for pneumococcal, influenza, pertussis, COVID-19 and Respiratory Syncytial Virus vaccines based on PICO questions. Additionally, recommendations based on narrative questions related to the use of respiratory vaccines in populations with chronic respiratory diseases such as asthma, COPD, and pulmonary fibrosis were included.

Keywords: Pneumococcal Vaccines, Influenza Vaccines, COVID-19 Vaccines, mRNA Vaccines, Pertussis Vaccines, RSV Vaccines.

Introducción

Las infecciones del tracto respiratorio inferior ocupan el cuarto lugar entre las principales causas de muerte y siguen siendo las enfermedades transmisibles más mortales del mundo, especialmente entre las poblaciones vulnerables, como los menores de 5 años y los adultos mayores. Además, representan una causa significativa de alto consumo de recursos sanitarios a nivel mundial. En el año 2019, la OMS reportó un total de 2,6 millones de muertes en el mundo por infecciones respiratorias bajas.¹⁻³ En la actualidad, disponemos de vacunas que permiten prevenir enfermedades severas para 5 agentes causales (*Streptococcus pneumoniae*, virus de Influenza, *Bordetella pertussis*, SARS-CoV-2 y el Virus Sincitial Respiratorio).

Las vacunas son una medida eficaz de prevención de infecciones, de hospitalización y de muerte. Asimismo, hay evidencia de que se encuentran entre las estrategias de salud pública más costo-efectivas.⁴ En la última década, ha existido una expansión de la información e investigaciones sobre inmunizaciones, incluyendo el desarrollo de vacunas de nueva generación como las RNAm;⁵ sin embargo, los problemas más relevantes en Latinoamérica siguen siendo: 1) la variabilidad en la cobertura de inmunización en los diferentes países⁶ y en los programas nacionales de vacunación; 2) no contar con una guía de práctica clínica sobre vacunas contra infecciones respiratorias armonizada para la región.

Alcance y propósito

Los departamentos científicos de enfermedades infecciosas y pediatría de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) han convocado a neumólogos adultos, neumólogos pediatras e infectólogos para desarrollar esta guía de práctica clínica que tiene por objetivo principal entregar un análisis crítico, utilizando el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para evaluar la evidencia disponible y proporcionar grados de recomendación sobre inmunización contra infecciones respiratorias. Hemos incorporado nuevas evidencias sobre la base de una búsqueda bibliográfica sistemática, utilizando el formato de preguntas (PICO) que tienen como objetivo aclarar algunos aspectos controversiales identificados por el comité de expertos en algunas de las secciones: introducción, epidemiología e importancia de las vacunas en Latinoamérica, vacunas respiratorias y recomendaciones en enfermedades respiratorias. Aspectos específicos abordados en esta guía tienen que ver con el impacto sanitario que implica el uso de los esquemas de vacunación tanto en la población general (niños y adultos) como en población respiratoriamente vulnerable, lo que permitirá tener un panorama más claro de las evidencias actuales sobre el uso de las vacunas respiratorias en poblaciones con enfermedades respiratorias crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, cáncer de pulmón, entre otras.

Esta guía está dirigida a las sociedades respiratorias de Latinoamérica, a los médicos especialistas en enfermedades respiratorias, medicina interna y médicos de atención primaria, para que sirva como una herramienta para mejorar la cobertura de la inmunización contra infecciones respiratorias en Latinoamérica, particularmente en la población más vulnerable, y apoyar a los ministerios de salud para la toma de decisiones en la cobertura de sus programas de inmunización.

Metodología

Composición del grupo y formulación de preguntas

El grupo de colaboradores fue formado por cinco grupos de trabajo y cinco coordinadores de ALAT y concentró su atención en propuestas de preguntas clínicas de vacunas contra: influenza, enfermedad neumocócica, COVID-19, tos ferina y la infección por virus respiratorio sincitial. Estos grupos elaboraron una lista de preguntas clínicas y seleccionaron, a través de dos rondas de consenso (Método Delphi), las nueve preguntas con mayor relevancia que esta guía debía responder.

Con la finalidad de estructurar y centrar la búsqueda de las evidencias disponibles, todas las preguntas clínicas fueron transformadas al formato PICO: Paciente (Problema o Población), Intervención o Exposición, Comparación y Outcome (desenlace relevante).⁷ Con la intención de no restringir esta guía a las respuestas de las preguntas PICO, hemos adaptado la recomendación de la *European Respiratory Society* de incorporar preguntas narrativas a la guía de práctica clínica⁸ y en todos los pasos de la metodología se evitó la incorporación de preguntas obtenidas de terceros.⁹ La estrategia de búsqueda bibliográfica se realizó simultáneamente en dos metabuscadores: *Tripdatabase* y *PubMed* mediante el uso de términos MeSh. Se consideraron publicaciones en idiomas español, portugués e inglés. La fecha de cierre de la última búsqueda fue febrero de 2024, sin embargo, se incluyeron dos estudios posteriores por considerarlos relevantes para las recomendaciones.^{10,11}

El resumen de las estrategias de búsqueda con los resultados seleccionados se presenta en el Anexo 1.

Criterios de elegibilidad

Para los resultados obtenidos de las preguntas PICO, se priorizó la selección al nivel más alto de evidencia (ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis (MA) y revisiones sistemáticas) que mejor respondiera a la pregunta clínica. Si esto no era posible, se seleccionaron estudios de nivel

moderado (estudios observacionales) o bajo (estudios abiertos, serie de casos o consensos) en la jerarquización de evidencias. Se siguió la recomendación de selección algorítmica, principalmente para las preguntas terapéuticas.¹² No se describen por separado los resultados de aquellos estudios controlados aleatorizados (ECA) incluidos en una revisión sistemática, a menos que en ellos se haya considerado un aspecto muy relevante que amerite comentario adicional (ejemplo: desenlaces secundarios).

Análisis crítico y formulación de recomendaciones

Para el análisis crítico de las referencias seleccionadas, se usaron las recomendaciones y plantillas propuestas por la red CASPE (www.redcaspe.org). Se utilizó el “ACCP grading system” que clasifica las recomendaciones en FUERTE o DÉBIL (1 o 2) de acuerdo con el balance entre riesgo, beneficio, carga y, en ocasiones, el costo. La calidad de la evidencia fue clasificada en ALTA, MODERADA o BAJA (A, B o C), según el diseño del estudio, consistencia de los resultados y claridad de la evidencia para responder a la pregunta PICO. Ese sistema fue seleccionado por ser simple, transparente, explícito y consistente con la aproximación metodológica actual para el proceso de desarrollo de GPC basada en evidencias.¹³ Los coordinadores de cada grupo propusieron un grupo de revisores externos con experiencia en el campo de las inmunizaciones respiratorias, que aparece en la sección de “colaboradores”.

Respuesta a preguntas PICO por vacunas respiratorias

INFLUENZA

La gripe por influenza es uno de los principales problemas de salud pública, debido a su alta capacidad de transmisión, morbilidad y repercusión sobre la mortalidad; afecta entre el 10% y el 20% del total de la población. En las Américas, se estiman en 716.000–829.000 las hospitalizaciones y en 41.007–71.710 las muertes por influenza, lo que impone una gran carga a los sistemas de salud de cada país de la región.¹⁴ La influenza puede afectar a cualquier grupo de edad, causar epidemias y brotes anuales que se presentan en diferentes patrones estacionales, dependiendo de la región del mundo.¹⁵ En las zonas tropicales, incluida parte de Latinoamérica, el momento de las epidemias de influenza es menos consistente, lo que lleva a una falta de consenso en la implementación de políticas públicas homogéneas para la región.¹⁶ La mayoría de las muertes relacionadas con la gripe se producen en mayores de 65 años, menores de 5 años y aquellos con factores de riesgo, pero puede afectar a todos los grupos etarios y sin comorbilidades.¹⁷ Las epidemias pueden causar complicaciones graves de la enfermedad, muerte, gran absentismo laboral/escolar, pérdidas de productividad y saturación en los centros de salud durante los períodos de máxima actividad de la enfermedad. Datos provenientes de la OMS/OPS^{18,19} estiman que el 99% de las muertes de menores de 5 años atribuibles a infecciones de las vías respiratorias inferiores, relacionadas con influenza, se producen en países en desarrollo.²⁰

Pregunta 1.

¿Existen ventajas en la inmunización antigripal en pacientes pediátricos fuera de la población de riesgo?

Justificación

La influenza afecta cada año a 90 millones de niños menores de 5 años; es responsable de 10 millones de casos de neumonías (un millón de ellas graves) y entre 28.000 y 111.500 muertes en este grupo de edad.²⁰ La neumonía en este grupo etario es una de las complicaciones más frecuentes de la gripe, con una letalidad del 0,14 al 0,45%.²¹

La incidencia y mortalidad de las infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) es escasa en el grupo etario de 5 a 19 años. No obstante, una revisión sistemática²² de 202 estudios revela 5.5 millones (55%) de ingresos anuales en el periodo 1995-2019; 1.1 millones (19%) de ingresos secundarios a influenza: 63%, 25% y 13% fueron en los grupos etarios 5-9 años, 10-14 años y 15-19 años, respectivamente. Por regiones de UNICEF, los ingresos asociados a influenza fueron mayores en Latinoamérica, Caribe y Asia-Pacífico (0,7–1,5 por 1000 personas por año) comparado con otras regiones (0,1–0,2 por 1000 personas por año). La mortalidad hospitalaria estimada por IAPI en el grupo etario de 5-19 años fue de 87.900 (40.300–180.600) casos con 1,6% (0,4–5,8) o 7.500 (2.100–26.300) en Latinoamérica y el Caribe.

A pesar de que el riesgo de enfermedad grave y de muerte es mayor en los niños que presentan comorbilidades, un 50% de los casos que fallecieron por gripe en la población infantil no presentaban ninguna condición de riesgo.²³ Además del beneficio individual que la vacunación supone sobre la población infantil, también se espera que sea beneficiosa como estrategia de salud pública.²⁴

La experiencia reciente con los virus influenza (p. ej., H3/N2) y pandémicos (p. ej., H1/N1) ha subrayado el riesgo en sujetos sin morbilidad crónica subyacente,²⁵ por lo que esta pregunta busca analizar las potenciales ventajas de inmunizar a pacientes pediátricos fuera de los grupos de riesgo.

Resumen de la evidencia

Se incluyeron 3 revisiones sistemáticas y 1 estudio de cohorte.

Una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane, realizada en niños de entre 3 y 16 años, mostró que las vacunas de virus vivo atenuadas contra la influenza probablemente redu-

cen la incidencia de casos por influenza (evidencia de certeza moderada) durante una sola temporada. En esta población, las vacunas inactivadas también reducen la influenza (evidencia de certeza alta). Para ambos tipos de vacunas, la reducción absoluta de la incidencia de casos por influenza y las infecciones similares a influenza (ILI, siglas en inglés de *Influenza like infection*) varió considerablemente entre las poblaciones del estudio, lo que dificulta predecir cómo estos hallazgos se traducen en diferentes entornos. Se encontraron muy pocos ECA en niños menores de dos años. Los datos de eventos adversos no se describieron bien en los estudios disponibles por lo que se necesitan enfoques estandarizados para la definición, determinación y notificación de eventos adversos. La identificación de todos los casos globales de daños potenciales está más allá del alcance de esta revisión.²⁶

Cualquier aumento en la cobertura de la vacuna contra la influenza en niños < 5 años, por encima de la base de cobertura del 50%, resultó en una reducción sustancial de los casos de influenza, de la gravedad de la presentación clínica de las hospitalizaciones y de los costos netos cuando se aplicó a la población de Australia Occidental. Sin embargo, el programa pediátrico de mayor impacto, tanto desde la perspectiva de la prevención de enfermedades como de los costos, sería aquel que aumente la cobertura de vacunación entre los niños en edad de escuela primaria (5-11 años).²⁷

Una revisión sistemática de un grupo de investigadores españoles evaluó siete estudios donde se identificaron dos objetivos de la vacunación antigripal en niños/adolescentes sanos y con patologías. La eficacia (entre un 30% y un 80%, aproximadamente) varió en función de la vacuna utilizada y los subtipos circulantes.²⁸ Una revisión sistemática de 50 publicaciones en niños (<18 años) en el Oeste de Europa estima una tasa de hospitalización que puede llegar al 20% de los casos confirmados y una estancia hospitalaria entre 1,8 a 7,9 días. En lo que respecta al impacto social, de forma indirecta, la influenza en la población infantil supone una importante carga debido al absentismo escolar, estimado entre 2,8 y 12 días. Esto inevitablemente repercute en el entorno familiar y laboral de los padres, que en muchas ocasiones se ven obligados a ausentarse de su puesto de trabajo entre 1, 3 y 6 días para atender a sus hijos en el domicilio. La influenza afectó negativamente la calidad de vida relacionada con la salud en niños con asma, incluidos los síntomas y actividades; este efecto negativo fue menor en los niños vacunados que en los no vacunados.²⁹

Conclusión y recomendaciones

La evidencia **ALTA** demuestra las ventajas en la inmunización contra influenza en pacientes pediátricos fuera de la población de riesgo. Recomendación **FUERTE** para favorecer estrategias de salud pública que incentiven la vacunación de la población infantil (5-11 años). **RECOMENDACIÓN 1A**

Pregunta 2.

¿Se justifica la doble dosis o alta dosis de vacunas contra influenza en adultos de alto riesgo?

Justificación

Los adultos mayores de 65 años y/o personas con enfermedades crónicas son particularmente vulnerables a complicaciones asociadas a influenza y contribuyen a la mayoría de las hospitalizaciones y muertes relacionadas a influenza. Aun cuando la vacunación es la intervención más efectiva para prevenir estos eventos, esta población presenta una respuesta subóptima a la vacuna debido a la inmunosenescencia o respuesta reducida de su sistema inmune. Estrategias para mejorar la respuesta inmunológica y efectos de prevención promovieron el desarrollo de 3 vacunas con mayor cantidad de antígeno, IIV3-HD, IIV4-HD con 60µg HA por cepa y RIV4 con 45µg HA por cepa, comparado con 15µg HA por cepa con la vacuna de dosis estándar (SD-IIV3) o con adyuvante, aIIV con MF59 con una mayor respuesta inmune con la misma carga de anti-

geno que la dosis estándar, 15µg HA por cepa, pero con mayor producción de anticuerpos por reacción cruzada. Las autoridades de salud priorizan la vacunación más eficaz de este grupo de alto riesgo para obtener los mayores beneficios en desenlaces de salud y costos por atención.

No existe evidencia del uso de la vacuna de alta dosis en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, pero la dosis estándar demostró beneficios clínicos en la reducción de exacerbaciones y hospitalizaciones³⁰⁻³⁴ y se esperarían mayores beneficios con la dosis más alta.

Resumen de la evidencia

Se incluyeron 7 estudios: 1 revisión sistemática, 1 metaanálisis y 5 ECAs.

Un metaanálisis (MA), publicado en 2019, incluyó 8 ECAs que sumaron 1.020 pacientes, adultos en su mayoría. Se comparó la inmunogenicidad y la seguridad entre vacunas trivalentes alternativas de dosis más alta (incluidas vacunas de dosis alta, dosis doble y dosis de refuerzo) con vacunas trivalente de dosis estándar en inmunosuprimidos. Este MA demostró que las vacunas alternativas con dosis más altas produjeron seroconversión y seroprotección significativamente superior para las cepas A/H1N1 que la dosis estándar. En cuanto a las cepas H3N2 y B, no se observaron diferencias en las respuestas de inmunogenicidad ni diferencias en la seguridad entre las estrategias de vacunación.³⁵

Una revisión sistemática con metaanálisis de 15 publicaciones provee datos de 10 estaciones de influenza en EE.UU., 2009-2019, con más de 45 millones de individuos mayores de 65 años que recibieron HD-IIV3 en estudios aleatorizados y observacionales, demostrando mayor efectividad de la vacunación con dosis alta comparada con dosis estándar (SD-IIV3) en: protección contra infecciones similar a influenza o ILI de 15,9% (IC 95%: 4,1-26,3%), disminución de ingresos hospitalarios de toda causa 8,4% (IC 95%: 5,7-11,0%), así como de influenza 11,7% (IC 95%: 7,0-16,1%), neumonía 27,3% (IC 95%: 15,3-37,6%), combinación neumonía/influenza 13,4% (IC 95%: 7,3-19,2%) y eventos cardiorrespiratorios 17,9% (IC 95%: 15,0-20,8%). Además, se observó una reducción de la mortalidad secundaria a neumonía/influenza en 39,9% (IC 95%: 18,6-55,6%) y en eventos cardiorrespiratorios 27,7% (IC 95%: 13,2-32,0%). La efectividad de la vacuna fue similar en estación de vacunación similar y discordante a cepas circulantes y con cepas A/H3N2 o A/H1N1 predominantes.³⁶ Una actualización de este MA incluyó 6 estudios nuevos evaluando 12 estaciones de influenza con 42 millones de individuos mayores de 65 años comparando HD-IIV con SD-IIV y se confirmó la superioridad en protección de la vacuna de alta dosis en los mismos desenlaces, pero también reportó reducción en las visitas a emergencia de 10,4% (6,8%-3,9%), ingresos cardiovasculares y respiratorios en 12,8% y 14,7%, respectivamente. También, fue superior en estaciones donde predominaron cepas A/H3N2 o cepas discordantes. Además, se reportó la efectividad de la vacuna en grupo etario de 65-74 años y ≥75 años con reducción del ILI en 21,1% y 24,8%; y hospitalizaciones en 8,7% y 12,2%, en cada grupo etario, respectivamente.³⁷

Un ECA multicéntrico y doble ciego, de 31.989 participantes provenientes de 126 centros de los EE.UU. y Canadá, comparó en adultos de 65 años de edad o más, una vacuna trivalente inactivada de dosis alta (IIV3-HD, 60 µg de hemaglutinina por cepa) con la dosis estándar de una vacuna antigripal trivalente inactivada (IIV3-SD [15 µg de hemaglutinina por cepa]), y demostró que la vacuna IIV3-HD induce una respuesta con niveles de anticuerpos significativamente mayores y proporcionó una mejor protección contra infecciones confirmadas por pruebas de laboratorio.³⁸ Un ECA, multicéntrico, doble ciego, comparó en 124 adultos, 2 dosis de vacuna trivalente en dosis altas (HD-TIV) con 2 dosis de vacuna tetravalente de dosis estándar (SD-QIV) administradas con 1 mes de diferencia en adultos con 3 a 23 meses post trasplante alogénico de células hematopoyéticas; lo que se demostró es que los pacientes que recibieron 2 dosis de HD-TIV produjeron respuestas de anticuerpos de inhibición de hemaglutinación más altas para A/H3N2 y B/Victoria en comparación con 2 dosis de SD-QIV, sin diferencias significativas en reacciones adversas sistémicas o en el lugar de la inyección.³⁹ Resultados similares se obtuvieron en otro ECA en pacientes trasplantados renales.⁴⁰ Un ECA pragmático realizado en 5.260

pacientes con enfermedad cardiovascular de alto riesgo comparó dosis altas de vacuna trivalente inactivada con la vacuna inactivada tetravalente de dosis estándar; no mostraron diferencias significativas en la reducción de la mortalidad por todas las causas, ni hospitalizaciones por causas cardiopulmonares. Los autores concluyen que la vacunación contra la influenza sigue siendo muy recomendada en esta población.⁴¹ Finalmente, un metaanálisis más reciente, que incluyó cinco ensayos aleatorizados donde participaron 105.685 personas, demostró que HD-IV frente a SD-IV redujo las hospitalizaciones por neumonías e influenza (eficacia vacunal relativa (rVE): 23,5%; [IC 95%: 12,3- 33,2]) y la tasa de hospitalizaciones por todas las causas (rVE: 7,3%; [IC 95%: 4,5-10,0]) sin diferencias significativas en la tasa de mortalidad (rVE = 1,6%; [IC 95%: -2,0-5,0]).¹⁰

Conclusiones y recomendaciones

Evidencia **ALTA** y recomendación **FUERTE**. Las evidencias demuestran el impacto beneficioso de la doble dosis o alta dosis de vacunas contra influenza en adultos de alto riesgo en la respuesta de inmunogenicidad, complicaciones y tasa de hospitalización, pero no en la mortalidad. **RECOMENDACIÓN 1A**

COVID 19

Sin duda alguna, el reto de la COVID 19 demostró la sorprendente capacidad de investigación, desarrollo y distribución con que hoy en día podemos responder con el potencial biotecnológico existente a nivel global; sin embargo, a lo largo de la pandemia y hasta la actualidad, se han generado múltiples interrogantes que aún intentamos responder con la mejor evidencia posible.

Pregunta 3.

¿Existen diferencias en la efectividad entre las vacunas bivalentes o monovalentes contra el SARS COV-2?

Justificación

Una de las realidades de la vacunación contra la COVID-19 es que hemos tenido que mezclar y combinar vacunas por la distribución y disponibilidad en las diferentes regiones del mundo.⁴² La aparición de variantes del SARS-CoV-2 ha creado estragos y desafíos adicionales para la campaña de vacunación contra la pandemia de COVID-19. Interesantemente, varias plataformas de vacunas han mostrado un gran potencial para producir vacunas exitosas contra el SARS-CoV-2 y sus variantes.⁴³

Debido a las variantes circulantes, las inmunizaciones contra la COVID-19 han ido evolucionando vertiginosamente, desde el uso de las vacunas monovalentes ancestrales del 2021 a la bivalente que combina subvariantes BA1 y BA4/5, y omicron con la ancestral 2022, y las del 2023 que vuelven a ser monovalentes utilizando la variante del omicron XBB.1.5.⁴⁴ Sin embargo, la OMS en los primeros meses del año 2024 ha mantenido el seguimiento de varias variantes de interés o VOIs (por sus siglas en inglés: *variants of interest*). En el último periodo, son cinco las variantes de interés: XBB.1.5, XBB.1.16, EG.5, BA.2.86 y JN.1 y tres las variantes bajo monitoreo o VUMs (por sus siglas en inglés: *variants under monitoring*): XBB, XBB.1.9.1 y XBB.2.3.⁴⁵

Adicionalmente, las plataformas para la fabricación de vacunas han evolucionado de virus vivos vectorizados e inactivados a nuevas tecnologías recombinantes con predictibilidad de la respuesta y una eficacia mejorada.

La pregunta que nos hacemos es si las vacunas monovalentes recombinantes 2023 son realmente útiles para protegernos de las variantes que circulan al momento de administrarlas.

Resumen de la evidencia

Se incluyeron 4 estudios: 3 estudios de cohortes y 1 estudio abierto.

Un subanálisis de la cohorte⁴⁶ realizado en 65 trabajadores sanitarios en Alemania, evaluó la respuesta humoral y celular de la vacuna monovalente BNT162b2 XBB.1.5 (Pfizer) usada masivamente desde septiembre 2023. Se demostró que después del primer refuerzo, la respuesta en la generación de anticuerpos neutralizantes se ha recuperado a casi un 100% a los 4 meses y se ha atenuado la caída de anticuerpos.⁴⁷

Un ensayo clínico abierto evaluó la vacuna RNAm-1273.815 monovalente (50 µg de RNAm de Omicron XBB.1.5-spike) y la RNAm-1273.231-bivalente (25 µg de cada Omicron XBB.1.5- y BA.4) /BA.5-spike mRNAs), administradas como quinta dosis a adultos que previamente recibieron una serie primaria, una tercera dosis de una vacuna de RNAm original contra el COVID-19 y una cuarta dosis de Omicron BA.4/BA.5 vacuna bivalente. Se demostró a los 29 días, después de la vacunación, una inmunogenicidad superior (anticuerpos contra las variantes: XBB.1.5, XBB.1.16, EG.5.1, BA.2.86, and JN.1 than BA.4/BA.5, BQ.1.1 and D614G) incluyendo variantes recientes como JN.1. y con menos efectos secundarios (dolor y adenopatías axilares).⁴⁸ En un estudio de cohorte retrospectivo frente a frente, que incluyó 6.388.196 adultos mayores vacunados, se evaluó la seguridad de dos nuevas vacunas monovalentes (RNAm-1273.815 versus BNT162b2 XBB.1.5) y se demostró una ligera reducción de varios eventos adversos y en especial del riesgo de tromboembolismo pulmonar con la vacuna RNAm-1273.815 (RR: 0,96 [IC 95%: 0,93-1,00]; RD: 9 [IC 95% : 1-16]).⁴⁹

Conclusiones y recomendaciones

Evidencias **MODERADA** y recomendación **DÉBIL** para sugerir el uso de vacunación monovalente sobre la bivalente. Si bien las evidencias parecen sugerir mayor efecto de inmunogenicidad de la vacunación bivalente, la seguridad inclina la balanza hacia el uso de las vacunas monovalentes principalmente en adultos mayores. **RECOMENDACIÓN 2B**

Pregunta 4.

¿Las vacunas contra la COVID-19 reducen el riesgo de COVID-19 persistente o prolongado?

Justificación

La COVID-19 podría tener secuelas perjudiciales incluso después de la fase post-aguda, lo que representa una nueva condición patológica denominada “síndrome post-COVID (SPC)” o “COVID prolongada”.⁵⁰ La definición clínica de caso de COVID prolongada, publicada por la OMS, es la que ocurre en individuos con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, generalmente 3 meses desde el inicio de los síntomas de COVID-19 y con una duración de al menos 2 meses, y no puede explicarse por un diagnóstico alternativo WHO.⁵¹ La prevalencia de la COVID prolongada es entre 5-10% de los pacientes, pero hay poblaciones donde se han reportado cifras tan altas como 48%; sin embargo, se estima que ha disminuido después de las vacunas y de la propagación de la variante ómicron.⁵²

La COVID prolongada afecta múltiples órganos y los síntomas comunes incluyen cansancio/fatiga, disnea/dificultad para respirar, tos, dolor torácico, diarrea, cefalea, problemas de equilibrio, insomnio, dolor en las articulaciones, mialgia y debilidad, problemas neurocognitivos, palpitaciones, hormigueo, erupción cutánea y alopecia.⁵³

Resumen de la evidencia

Se incluyeron 16 estudios: 8 revisiones sistemáticas, 7 estudios de cohorte y 1 estudio de casos y controles.

En general, las revisiones sistemáticas evaluadas⁵⁴⁻⁶¹ concluyen que las vacunas ofrecen algún grado de protección contra la COVID prolongada aunque con un bajo nivel de evidencia, ya que en su mayoría provienen de estudios heterogéneos (número de dosis, tipo de vacunas, antecedentes de COVID-19, etc.), de casos y controles o estudios de cohortes con alto grado de sesgos; adicionalmente, el impacto de la vacunación en personas con síntomas de COVID prolongada sigue siendo controvertido, algunos datos muestran cambios en los síntomas y otros no. A continuación, resumimos algunos aportes que consideramos de interés.

En cuanto al número de vacunas que demuestran protección contra la COVID prolongada, Lundberg-Morris et al. han reportado una relación directa entre el número de dosis y la reducción de la probabilidad para desarrollar COVID prolongada: 21% con una dosis, 59% con dos dosis y 73% con 3 dosis.⁶¹ La revisión sistemática publicada por Marra et al. incluyó estudios en individuos que recibían al menos una dosis de vacuna Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca o Janssen, y sugirió que la vacunación contra la COVID-19, tanto antes como después de haberla contraído, disminuyó significativamente las afecciones posteriores a la COVID-19 durante el período del estudio; aunque la efectividad de la vacuna fue baja con una dosis, se demuestra un 69% de eficacia al recibir 3 dosis.⁵⁷

En una revisión sistemática y MA de 6 estudios observacionales, publicados hasta septiembre 2022, que incluyó pacientes con síntomas de COVID prolongada y que habían sido vacunados, demostró que la vacunación de dos dosis se asoció con un menor riesgo de COVID prolongada en comparación con ninguna vacunación (OR: 0,64; IC 95%: 0,45-0,92) y la vacunación con una dosis (OR: 0,60; IC 95%: 0,43- 0,83); por el contrario, la mayoría de los pacientes con COVID prolongada no experimentaron cambios sintomáticos después de la vacunación.⁵⁴

Otra revisión sistemática que incluyó 16 estudios observacionales de cinco países (EE.UU., Reino Unido, Francia, Italia y Países Bajos) informó sobre 614.392 pacientes. En 12 estudios se mostraron datos sobre la vacunación antes de la infección por el virus SARS-CoV-2 y 10 mostraron una reducción significativa en la incidencia de COVID prolongada: el OR de desarrollar COVID prolongada con una dosis de vacuna osciló entre 0,22 y 1,03; con dos dosis, fue de 0,25-1; con tres dosis: 0,16; y con cualquier dosis: 0,48-1,01. Cinco estudios informaron sobre la vacunación después de la infección, con OR de 0,38 a 0,91. La alta heterogeneidad entre los estudios impidió cualquier metaanálisis relevante ya que no lograron ajustar los posibles factores de confusión, como otras conductas protectoras y datos faltantes, lo que aumentó el riesgo de sesgo y disminuyó la certeza de la evidencia.⁵⁸ Aplicar vacunación mientras existen los síntomas de COVID prolongada ha sido respondido en otro estudio observacional (que no fue incluido en este metaanálisis desarrollado durante los meses de enero y febrero 2022), el cual comparó población adulta vacunada contra no vacunados diagnosticados con COVID-19 grave que requirieron hospitalización (n=1236) y posteriormente desarrollaron COVID prolongada (n=543). Se observó que la población vacunada durante el período de COVID prolongada se asoció con aumento de los síntomas durante más de un año después de la infección inicial (OR: 1,96; IC 95%: 1,06-3,63; p= 0,032); sin embargo, es un estudio con la gran limitación de ser retrospectivo con desproporcionalidad entre la población vacunada y no vacunada (n=528 vs n= 51);⁶² la posible explicación de este hallazgo clínico está relacionado con la presencia de anticuerpos anti-idiotipo, tanto en la infección, como después de la vacunación en pacientes con síntomas de COVID prolongado.⁶³ Por lo tanto, es plausible la hipótesis de que las vacunas pueden prolongar los síntomas existentes en el período post-COVID por estimulación de la respuesta inmune. En este sentido, se ha sugerido la poca probabilidad de que la vacuna cause COVID prolongada en población sin historia de infección.⁶⁴

El efecto protector contra la COVID prolongada, observado luego de la dosis de refuerzo (“booster”) ha sido mostrado en dos estudios observacionales del mismo grupo en el Reino Unido. El primero, de más de un millón de participantes, demostró reducción significativa después de la segunda dosis en la época donde la variante Delta era predominante.⁶⁵

El efecto protector observado de la vacunación de refuerzo contra la COVID prolongada ha sido respaldado en estudios abiertos como los realizados en Reino Unido, con más de un millón de participantes en el Estudio de Síntomas de COVID, donde la duración de la enfermedad se redujo después de una segunda dosis de vacunación, en una época en la que la variante Delta era predominante en el Reino Unido.⁶² En un estudio de cohorte, realizado en el Reino Unido, en una población de 28.656 vacunados con al menos una dosis de vacuna anti COVID-19 (vector adenovirus vector ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), Oxford-AstraZeneca) o mRNA (BNT162b2, Pfizer-BioNTech; mRNA-1273, Moderna), observaron que la probabilidad de síntomas prolongados de la COVID-19 disminuyó después de la vacunación, lo que sugiere una mejoría sostenida después de una segunda dosis (IC 95%: -14,1% a -3,1%; P= 0,003), al menos durante la mediana de seguimiento de 67 días; lo que pudiera contribuir a reducir la carga sanitaria de la población diagnosticada de COVID prolongada.⁶⁶ Contradictoriamente, otro estudio prospectivo que entrevistó 479 pacientes entre marzo y mayo del año 2020, que fueron evaluados en la consulta del hospital de la Universidad de Udine, Italia, encontró una incidencia alta de Síndrome Post COVID (47,2%), pero sin diferencias significativas entre los pacientes vacunados (n= 132) y no vacunados (n= 347) en relación con los síntomas posteriores a la COVID-19 (22,7% frente a 15,8%; p= 0,209). Se asoció la persistencia de una respuesta humoral alta inducida por la infección natural y no por la vacunación, la cual podría desempeñar un papel patogénico en el desarrollo de la COVID-19 prolongada;⁶⁷ así como la persistencia de productos virales independientes de la vacunación que podrían estar implicados en la perpetuación de la inflamación a través de monocitos no clásicos, demostrado en otro estudio abierto.⁶⁸ Otro estudio de cohorte comparó las diferencias entre la presencia de síntomas post-COVID entre los sobrevivientes de COVID-19 vacunados con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) y no vacunados que requirieron hospitali-

zación debido a la infección por la variante Delta (B.1.617.2) desde julio a agosto de 2021 en un hospital urbano de Madrid, España. Los síntomas asociados con la aparición de COVID-19 y los síntomas posteriores a la COVID-19, seis meses después de la hospitalización, eran similares entre los sobrevivientes de COVID-19 vacunados y los no vacunados.⁶⁹ Otro estudio de cohorte tampoco encontró evidencia sólida que sugiera que la vacunación mejore los síntomas de la post COVID.⁷⁰ Inclusive un estudio conducido en la India concluyó que el desarrollo de la COVID prolongada estaba relacionado con la vacunación;⁷¹ y en otro estudio, algunos síntomas de COVID prolongada incluyendo alopecia y síntomas oculares empeoraron con la vacunación comparada con la población no vacunada.⁶⁷ Por último, una cohorte seguida durante dos años en Cataluña, España, que incluyó 336 pacientes con síndrome post COVID-19, demostró que los síntomas post COVID están más relacionados con factores psicosociales y comorbilidades que con la vacunación previa, y solo el 7,6% había mejorado a los dos años, lo que se convierte en uno de los mayores retos para los sistemas de salud en la actualidad.⁷²

Conclusiones y recomendaciones

Evidencias **MODERADAS** para demostrar que la protección de la vacunación no previene el desarrollo de la COVID-19 prolongada; sin embargo, la recomendación es **FUERTE** para justificar la vacunación anti COVID-19. Se requiere más evidencias de estudios controlados para evaluar mejor esta hipótesis planteada en la pregunta. **RECOMENDACIÓN 1B**

NEUMOCOCO

Streptococcus pneumoniae constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo.⁷³ Es la enfermedad infecciosa inmunoprevenible que causa más muertes a nivel global, siendo los niños menores y los adultos mayores los más afectados.⁷⁴ *S. pneumoniae* es el principal agente etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad, con un aislamiento que alcanza hasta un 63,7%, según algunas series.⁷⁵

La mortalidad por neumonía neumocócica puede oscilar entre un 1% en el adulto joven hasta un 10 - 30% en el adulto mayor.⁷⁶

Además de la edad, se ha descrito que determinadas condiciones y enfermedades concomitantes y subyacentes aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica y su evolución. Entre ellas, podemos mencionar aquellas que llevan a un estado de déficit inmunitario o afectación de las defensas locales del órgano diana, tales como la enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica, infección por VIH, pacientes en espera de trasplante de órgano sólido, pacientes bajo quimioterapia por tumor sólido o hemopatía maligna, pacientes ya trasplantados, pacientes con enfermedad autoinmune y tratados con corticoides, inmunosupresores o productos biológicos; pacientes con diabetes, con fístulas de líquido cefalorraquídeo, implantes cocleares, así como pacientes con asplenia anatómica o funcional.^{74,77,78}

Pregunta 5.

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la vacunación antineumocócica en pacientes que reciben terapia biológica, inmunosupresores y/o medicación antineoplásica?

Justificación

El riesgo de presentar infección por neumococo e incluso enfermedad neumocócica invasiva asociada con hospitalizaciones y mortalidad es mayor en individuos inmunocomprometidos comparado con sanos. Un 25% de los casos de enfermedad invasiva se presenta en inmunocomprometidos, siendo más común en pacientes con neoplasias hematológicas.⁷⁹ Sin embargo, existe un grupo importante de pacientes que reciben terapia inmunosupresora, en los cuales existe información limitada con relación a si la efectividad de la vacuna antineumocócica se ve afectada por el tipo de tratamiento indicado^{80,81} y si esta es la razón que justifica las bajas tasas de vacunación reportadas en estos pacientes.⁸²

Resumen de la evidencia

Se incluyeron 6 estudios: 3 revisiones sistemáticas, un ECA, un estudio de cohorte prospectiva y un estudio de casos y controles.

Las tres revisiones sistemáticas incluyen estudios heterogéneos (ECAs y abiertos). Una realizada con metaanálisis de 20 estudios que incluyó pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibían diferentes tipos de terapia inmunosupresora demostró que la seroconversión general post vacuna fue de OR: 0,61 (IC 95%: 0,35-1,08) con una heterogeneidad moderada (I^2 :56%), resaltando un efecto negativo en pacientes que reciben rituximab (OR: 0,14; IC 95%: 0,03-0,54), seguido de abatacept (OR: 0,50; IC 95%: 0,24-1,07). No demostró diferencias en la respuesta a la vacuna entre quienes recibieron inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (Anti TNF- α), tocilizumab y controles sanos. En pacientes que recibían tratamiento con terapia biológica comparado con metotrexato, las diferencias fueron de mayor magnitud a la respuesta a la vacuna que aquellos que recibieron Anti TNF- α (OR: 2,25; IC 95%: 1,28-3,96) y tocilizumab (OR: 1,31; IC 95%: 0,51-3,37), con un efecto neutral entre los que usan abatacept y negativo en rituximab. No se observaron asociaciones significativas al comparar pacientes que recibían terapia biológica más metotrexato vs metotrexato solo.⁸⁰

Los resultados del análisis de 22 artículos para una revisión sistemática y 8 artículos para el metaanálisis, que incluyó pacientes con distintas enfermedades autoinmunes, indican que en pacientes tratados con inmunosupresores la respuesta a la vacunación con PPSV23 y PCV-23

estuvo alterada, estando más afectada en los que recibieron PCV13. Una respuesta favorable fue observada entre los pacientes tratados con Anti TNF- α comparado con otros inmunosupresores.⁸¹

Una revisión sistemática de estudios observacionales demostró que, en pacientes con trasplante renal tratados con inmunosupresores como tacrolimus, prednisolona y micofenolato, la administración de una dosis de la vacuna PCV-13 incrementó los niveles de anticuerpos IgG entre 1,1 y 1,7 veces en cuatro serotipos, un mes después de la vacunación. No se observaron casos de rechazo del trasplante, desarrollo de anticuerpos anti-HLA, ni episodios de enfermedad neumocócica invasiva.⁷⁹

La efectividad del esquema de vacunación secuencial con PCV-13 y PPSV23 en pacientes que reciben inmunosupresión convencional, biológica o ambas, fue evaluada en un estudio de cohorte prospectivo, y mostró una elevación en los títulos de IgG en los tres grupos (58%, 57% y 44%, respectivamente) y en controles sanos (82%) con una disminución de la seroprotección a los 12 meses en todos los grupos.⁸³

Un estudio de casos y controles evaluó la efectividad de la vacuna PCV-13 en pacientes con esclerosis sistémica (SSc) con o sin tratamiento inmunosupresor, comparado con sujetos sanos. Los autores reportaron que los títulos de anticuerpos se elevaron en pacientes con SSc sin tratamiento y en sanos ($p < 0,001$) y en pacientes con inmunosupresores sólo en el serotipo 6B ($p < 0,041$), sin diferencias entre el tipo de vacuna utilizada.⁸⁴

Un ECA, que incluyó pacientes con cáncer gástrico y colorrectal recibiendo quimioterapia adyuvante, demostró que las tasas de seroconversión y los títulos de actividad opsofagocítica con la vacuna PCV-13 fueron óptimas y que no variaron según el esquema de vacunación utilizado (2 semanas antes de quimioterapia o el día 1 de quimioterapia).⁸⁵

Conclusiones y recomendaciones

Evidencia **MODERADA** y recomendación **FUERTE** para justificar la vacunación antineumocócica en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor convencional y agentes biológicos moduladores de la actividad inmune, en los pacientes con enfermedad oncológica se recomienda la vacunación antes del inicio del tratamiento.

Se requiere más evidencias para evaluar la recomendación de esquemas de vacunación especial en pacientes que reciben rituximab y la necesidad de al menos una dosis de refuerzo. **RECOMENDACIÓN 1B**

Pregunta 6.

¿Se justifica la vacunación antineumocócica de PCV20 versus PCV13 en población adulta?

Justificación

Diversos estudios y recomendaciones de organismos de salud destacan la importancia de la vacunación antineumocócica como una medida efectiva para reducir la incidencia, complicaciones y mortalidad asociadas con la neumonía por *S. pneumoniae* en adultos. Sin embargo, las guías nacionales de la región latinoamericana muestran diferencias en la recomendación dada en la inmunización antineumocócica, mostrando variabilidad en la indicación sugerida entre las vacunas de polisacárido de 23 valente (PPV23), la vacuna conjugada de 13 valente (PCV13) o ambas. Recientemente, se ha incorporado la inmunización con la vacuna VCN20 que agrega 7 serotipos a la 13 valente, lo cual sugiere una simplificación de los esquemas de vacunación antineumocócica.

Por todo lo expuesto, es necesario determinar si se justifica la vacunación con la VCN20 comparada con la PCV13 en población adulta.

Resumen de la evidencia

Se incluyeron 9 estudios: 4 ensayos aleatorizados controlados, 4 estudios de cohortes de costo efectividad y un estudio de análisis indirecto con emparejamiento ajustado (Matching-adjusted).

Un ECA, doble ciego, de no inferioridad, realizado en Estados Unidos y Suecia, evaluó la efectividad y seguridad de la vacuna PCV20 versus PCV13 en mayores a 18 años y de PPSV20 en adultos mayores a 60 años. La gravedad y frecuencia de efectos adversos locales y sistémicos fue similar después de la vacunación con PCV13 o PCV20. La inmunogenicidad de la vacuna PCV-20, medida mediante la actividad opsonofagocítica u OPA (por sus siglas en inglés de opsonophagocytic activities), fue evaluada en los 13 serotipos compartidos con la PCV-13 y en los 6 serotipos adicionales de la PPSV20 en adultos mayores o iguales de 60 años. El serotipo 8 no cumplió con el criterio de no inferioridad.⁸⁶

Otro ECA realizado sólo en adultos entre 60 a 64 años, que tuvo como objetivo determinar la eficacia y seguridad de la PCV-20 versus el esquema secuencial de PCV-13 y PPSV-23, demostró una OPA robusta en todos los serotipos de la PCV-20 con un buen perfil de seguridad.⁸⁷ Similares resultados fueron encontrados en un ECA realizado en adultos entre 18-49 años no vacunados previamente contra el neumococo, quienes recibieron 3 lotes específicos de PCV-13.⁸⁸ Un análisis post-hoc de datos de dos estudios fase 3 evaluó la eficacia y seguridad de la PCV-20 versus PCV-13 y PPSV-23 en pacientes de 18-49 años y mayores de 60 años con comorbilidades asociadas, demostró que la respuesta inmune fue robusta en los 20 serotipos de la PCV-20 sin efectos adversos serios.⁸⁹

De acuerdo con las evidencias previamente descritas, un estudio de análisis indirecto con emparejamiento ajustado (matching-adjusted) se llevó a cabo en adultos mayores de 60 años que nunca habían sido vacunados. El objetivo fue estimar los cocientes de la actividad opsonofagocítica (OPA) entre la PCV-13 y la PCV-20, y compararlos con los datos recopilados de tres estudios realizados con la vacuna VAXNEUVANCE (V114), una vacuna PCV 15 valente que contiene los 13 serotipos de la vacuna Prevenar 13 (PCV13) más dos serotipos adicionales (22F y 33F). Los resultados demostraron la no inferioridad de la inmunización con PCV-20.⁹⁰

Por otra parte, en términos farmacoeconómicos, la vacunación con PCV-20 en adultos mayores a 18 años, con o sin comorbilidades, ha demostrado tener mejor relación costo-efectividad, reduciendo las hospitalizaciones, muertes por enfermedad neumocócica grave, especialmente en mayores de 60 años de edad con un aumento del QALY (Quality Adjusted Life Years).⁹¹⁻⁹⁴

Conclusiones y recomendaciones

Evidencia **ALTA** y recomendación **FUERTE** para justificar la vacunación con PCV-20 sobre la PCV-13 en población adulta (mayores de 18 años) y en especial mayores de 60 años.

RECOMENDACIÓN 1A

TOS FERINA

La tos ferina ha tenido un viraje en su comportamiento epidemiológico en los últimos años y, de ser considerada previamente una enfermedad de la infancia, actualmente, ha tenido un crecimiento en el número de casos en adultos.^{95,96} Esta población en particular se ve afectada seriamente debido a la descompensación de las comorbilidades presentes, las cuales pueden ser fatales. No es infrecuente que los adultos afectados persistan con mala calidad de vida por meses después del evento agudo de tos ferina.⁹⁷⁻¹⁰¹ La vacunación universal contra tos ferina es una práctica muy bien estandarizada en la población infantil en la mayoría de los países, tanto de bajos como de medianos y altos ingresos. Sin embargo, las recomendaciones de vacunación en adultos no son consistentes, incluso en países donde los recursos económicos no son un problema.¹⁰²⁻¹⁰⁵ En Estados Unidos, la recomendación de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) es vacunación universal cada 10 años a partir de los 11 años.¹⁰⁶

Pregunta 7.

¿Se recomienda la inmunización contra *B. pertussis* en la población de adultos sanos?

Justificación

Un número creciente de países, incluyendo los latinoamericanos, ha informado de un aumento significativo de la incidencia de tos ferina causada por la bacteria *Bordetella pertussis*. Se considera que este resurgimiento es resultado de la durabilidad limitada de la inmunidad inducida por la vacuna anti-pertussis y se asocia con una mayor mortalidad en los lactantes pequeños y morbilidad en todos los grupos de edad. Debido a que la inmunidad contra la tos ferina adquirida mediante inmunización o infección es de corta duración, su mantenimiento o reactivación requiere refuerzos repetidos en momentos regulares; se indaga sobre su justificación en la edad adulta.

Resumen de la evidencia

Se incluyeron 7 estudios: una revisión sistemática, un ECA, un ensayo clínico abierto, 2 estudios de cohortes, un estudio de casos y controles, y un estudio de farmacoeconomía.

Una revisión sistemática con metaanálisis de 17 ensayos clínicos realizada para evaluar la efectividad y seguridad de la vacunación contra pertussis en adolescentes y adultos mostró una tasa de protección contra pertussis del 89% y una tasa de respuesta de anticuerpos mayor al 85%. La vacuna Tdap (vacuna acelular de pertussis combinada con tetanus y diphtheria) se asoció con mayor incidencia de náuseas (RR: 1,26; IC 95%:1,01-1,57) y vómitos (RR: 2,08; IC 95%:1,21-3,58) que el grupo que recibió la vacuna Td (vacunas contra la difteria y el toxoide tetánico).¹⁰⁷

Un ECA que incluyó 1.330 adultos entre 18 y 65 años, que recibieron las vacunas Tdap o Td entre 8 a 12 años después de la vacunación con Tdap, muestra que la dosis de refuerzo fue bien tolerada con una buena respuesta inmunogénica.¹⁰⁸

Un estudio abierto fase 3 que evaluó la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna dTpa en 4 grupos etarios (incluidos mayores de 18 años) reportó que después de un mes de vacunación, más del 99,0% de los participantes estaban protegidos contra la difteria y tétanos, y más del 96,0% tenían anticuerpos anti-pertussis, con buena tolerancia.¹⁰⁹

En lo que respecta a la persistencia de los anticuerpos en el tiempo, un estudio de cohorte demostró que las células de memoria persisten elevadas un año después del refuerzo con la vacuna acelular de pertussis (aP), siendo más elevadas en adolescentes que en adultos mayores, probablemente por inmunosenescencia.¹¹⁰ Otro estudio de cohorte demostró que la Tdap y Td inducen altos niveles de anticuerpos que se mantienen por más de 10 años, siendo menor entre los que recibieron el refuerzo con Td.¹¹¹

Un estudio de casos-controles anidado demostró que la vacunación con la vacuna acelular de pertussis tuvo una efectividad de aproximadamente 50% para prevenir infecciones confirmadas por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en adultos con promedio de edad de 61 años, lo que demostraría una disminución de la efectividad de la vacuna en adultos mayores.¹¹²

La vacunación con Tdap demostró ser una estrategia costo-efectiva en adultos de 19 a 85 años en los Estados Unidos, con un aumento del QALY (Quality Adjusted Life Years) e ICERs (The incremental cost effectiveness ratios).¹¹³

Conclusiones y recomendaciones

Evidencia **ALTA** y recomendación **FUERTE** para recomendar la inmunización contra Pertussis en adultos sanos. **RECOMENDACIÓN 1A**

VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

El VRS fue descrito en el año 1956,¹¹⁴ este virus afecta las vías respiratorias en adultos y niños, pero en este último grupo su prevalencia aumenta significativamente, llegando a ser responsable del 85% de los cuadros de bronquiolitis en niños menores de 2 años.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Tiene una incidencia global de alrededor de 30 millones de casos al año, con un porcentaje de hospitalización de un 10%.¹¹⁷

Durante mucho tiempo se pensó que solo afectaba a los niños, sin embargo, actualmente se ha demostrado que es una causa de morbilidad en la tercera edad.¹¹⁷

El VRS pertenece a la familia de los paramyxovirus y tiene dos tipos: A y B. Está compuesto por una cadena de ARN y tiene dos proteínas cruciales en el desarrollo de su patogenia: la glucoproteína G, que identifica la célula ciliada a la cual atacará y que le otorga variabilidad al virus debido a sus 298 aminoácidos; y la proteína F (de fusión), que presenta menor variación y ha sido más estudiada como blanco para desarrollar anticuerpos monoclonales y vacunas.¹¹⁸⁻¹²⁰ Esta proteína F es responsable de la fusión del virus con la célula epitelial. El Ro (número básico de reproducción) de este virus es de 3, con variación anual según el tipo circulante. Además, la exposición al tabaco, los factores de riesgo ambiental, la prematuridad y las cardiopatías congénitas pueden agravar los cuadros respiratorios.¹²¹ Es un virus que diferentes estudios epidemiológicos han relacionado con el desarrollo de asma en niños con antecedentes de alergia en la familia.¹²²

El desarrollo de vacunas contra el VRS ha sido un reto, luego de múltiples estudios y vías de administración, se logra en el año 2023 la aprobación de estas por parte de la FDA. Dada la inmunogenicidad de esta vacuna, su utilización hasta el momento es únicamente en población adulta y en las mujeres embarazadas, tratando por un lado de disminuir la morbilidad en la tercera edad y por el otro, de proteger al recién nacido a través del paso transplacentario de anticuerpos durante el tercer trimestre del embarazo.¹²³ El hecho de lograr una inmunización a través de vacunas y el uso de anticuerpos monoclonales es un gran paso para la salud pública.

Pregunta 8.

Con relación al VRS, ¿es la inmunización materna efectiva y segura para la población de riesgo?

Justificación

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) graves por el virus respiratorio sincicial (VRS) son un motivo frecuente de consulta, hospitalización y mortalidad en niños de 0 a 5 años. En los países industrializados, la tasa de hospitalización en los niños infectados con este virus es de aproximadamente el 1%, pero la mayoría de los cuadros graves ocurre en los países de bajos ingresos. Por lo antes planteado, resulta necesario determinar si la vacunación materna es efectiva y segura para proteger a los niños contra el VRS.

Resumen de evidencia

Se incluyeron 2 revisiones sistemáticas con metaanálisis.

Una revisión sistemática con metaanálisis de 6 ECA mostró una diferencia significativa en la incidencia de IRA (RR: 0,64; IC 95%: 0,43-0,96; p= 0,03) e IRA grave (RR: 0,37; IC 95%: 0,18-0,79; p= 0,01) entre el grupo de vacunados vs. el grupo placebo. Estas diferencias se mantuvieron desde los 90 hasta los 180 días después del nacimiento. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos serios entre los grupos (RR: 1,05; IC 95%: 0,97-1,15; p= 0,23) o entre las madres y los recién nacidos y niños (RR: 0,98; IC 95%: 0,93-1,04; p= 0,52).¹²⁴

Otra revisión sistemática con metaanálisis tuvo como objetivo determinar la eficacia y seguridad de la vacunación materna contra el VRS en niños menores de 6 meses de edad. Esta demostró una reducción del 52% en la mortalidad y del 48% en hospitalizaciones asociadas a infecciones respiratorias bajas por el VRS en los primeros 6 meses de vida. Los títulos de anti-

cuerpos neutralizantes maternos del VRS post vacunación al momento del parto (Anticuerpos IgG: A, B y F muestran diferencias de medias estándar o SMDs: 4,14 [2,91–5,37]; 3,95 [2,79–5,11]; 12,20 [7,76–16,64]) fueron estadísticamente significativos, al igual que en los recién nacidos (SMDs VRS A (3,9 [2,81–4,99]), VRS B(1,86 [1,09–2,62]), y VRS F IgG (2,24 [1,24–3,23])). En lo que respecta a la seguridad, la incidencia de eventos adversos leves como dolor local, eritema, edema y mialgias fue mayor en el grupo que recibió la vacuna que en el grupo placebo. Además, se encontró que es segura en embarazos entre las 32 y 36 semanas.¹²⁵

Conclusiones y recomendaciones

Evidencia **ALTA** y recomendación **FUERTE** para justificar la vacunación contra VRS en mujeres embarazadas entre la semana 32 y 36 para proteger al lactante hasta los 6 meses en los desenlaces de mortalidad y hospitalizaciones. **RECOMENDACIÓN 1A**

Pregunta 9.

¿Se justifica el uso de vacunas contra VRS en adultos de alto riesgo?

Justificación

El VRS es un importante patógeno en adultos, particularmente en las personas de la tercera edad, pacientes con enfermedades respiratorias crónicas y en aquellos con problemas de inmunidad.¹²⁶ Estudios recientes soportan la necesidad de implementar estrategias preventivas en población de la tercera edad que está bajo cuidados, con la finalidad de reducir tanto la transmisión del virus influenza, como del VRS. En particular, las infecciones por influenza y VRS pueden presentar secuelas cardiorrespiratorias que incluyen infarto agudo al miocardio, evento cerebrovascular, exacerbación del asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.^{127,128}

Recientemente, la FDA aprobó una vacuna contra el VRS para adultos (RSVPreF3 OA). La eficacia de esta vacuna fue del 94,1% (IC 95%: 62,4 - 99,9) frente a la enfermedad grave (neumonía) y del 71,7% (IC 95%: 56,2 - 82,3) en contra de una infección respiratoria aguda relacionada al VRS.¹²⁹

Resumen de la evidencia

Se incluyeron: una revisión sistemática y 7 ECAs.

La eficacia de la vacuna en adultos mayores de 60 años para evitar IRA fue de 59,8% (IC 95%: 41,16-73,63; heterogeneidad de 61%). Los datos de seguimiento por 2 temporadas de VRS (vacuna RSVPreF3), mitad de la segunda temporada de VRS (vacuna RSVpreF) y 12 meses después de primera dosis (vacuna mRNA-1345) muestran una eficacia conjunta de la vacuna de 61,2% (IC 95%: 45,29-72,40). Después de la primera temporada de vacunación, la razón de riesgo de desarrollar se incrementó hasta un RR de: 4,326 (IC 95%: 2,415-7,748).¹¹

Se evaluó la seguridad de distintas vacunas contra el VRS revisando 6 ECAs que compararon aleatoriamente las reacciones adversas presentadas tanto en la población vacunada como en el grupo placebo. Se encontró una mayor incidencia de eventos adversos locales y sistémicos, pero la mayoría fueron leves y transitorios.¹²⁹⁻¹³⁴

Un subanálisis del estudio con la vacuna RSVPreF3OA evaluó la eficacia contra episodios agudos y graves de infección respiratoria baja asociada a VRS entre pacientes con o sin comorbilidades cardiorrespiratorias o endocrino-metabólicas, demostrando una eficacia mayor al 90% para evitar infección confirmada por VRS (≥ 1 condición de interés, 81% de eficacia contra infección aguda por VRS en participantes con ≥ 1 comorbilidad y 88% en aquellos con ≥ 2 comorbilidades).¹³⁵

Conclusiones y recomendaciones

Evidencia **ALTA** y recomendación **FUERTE** para justificar la vacunación contra VRS en adultos mayores a 60 años, especialmente en aquellos con al menos una comorbilidad cardiorrespiratoria o endocrino-metabólica. **RECOMENDACIÓN 1A**

En la Tabla 1 se presenta un resumen ejecutivo de las preguntas de esta guía de práctica clínica y las recomendaciones ALAT para el uso de vacunas respiratorias.

Tabla 1.

Resumen ejecutivo de recomendaciones ALAT para el uso de vacunas respiratorias

Pregunta	Recomendación	
1) ¿Existen ventajas en la inmunización contra influenza en pacientes pediátricos fuera de la población de riesgo?	La evidencia ALTA demuestra las ventajas en la inmunización contra influenza en pacientes pediátricos fuera de la población de riesgo. Recomendación FUERTE para favorecer estrategias de salud pública que incentiven la vacunación de la población infantil (5-11 años).	1A
2) ¿Se justifica la doble dosis o alta dosis de vacunas contra influenza en adultos de alto riesgo?	Evidencia ALTA y recomendación FUERTE . Las evidencias demuestran el impacto beneficioso de la doble dosis o alta dosis de vacunas contra influenza en adultos de alto riesgo en la respuesta de inmunogenicidad, complicaciones y tasa de hospitalización, pero no en la mortalidad.	1A
3) ¿Existen diferencias en la efectividad entre las vacunas bivalentes o univalentes, contra el SARS COV-2?	Evidencia MODERADA y recomendación DÉBIL para sugerir el uso de vacunación monovalente sobre la bivalente. Si bien las evidencias parecen sugerir mayor efecto de inmunogenicidad de la vacunación bivalente, la seguridad inclina la balanza hacia el uso de las vacunas monovalentes, principalmente en adultos mayores.	2B
4) ¿Las vacunas contra la COVID-19 reducen el riesgo de COVID persistente o prolongado "LONG COVID"?	Evidencias MODERADAS para demostrar que la protección de la vacunación no previene el desarrollo de la COVID-19 prolongada; sin embargo, la recomendación es FUERTE para justificar la vacunación anti COVID-19. Se requiere más evidencias de estudios controlados para evaluar mejor esta hipótesis planteada en la pregunta.	1B
5) ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la vacunación antineumocócica en pacientes que reciben terapia biológica, inmunosupresores y/o medicación anti-neoplásica?	Evidencia MODERADA y recomendación FUERTE para justificar la vacunación antineumocócica en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor convencional y agentes biológicos moduladores de la actividad inmune, en los pacientes con enfermedad oncológica se recomienda la vacunación antes del inicio del tratamiento.	1B
6) ¿Se justifica la vacunación antineumocócica de PCV20 versus PCV13 en población adulta?	Evidencia ALTA y recomendación FUERTE para justificar la vacunación con PCV-20 sobre la PCV-13 en población adulta (mayores de 18 años) y en especial mayores de 60 años.	1A
7) ¿Se recomendaría la inmunización contra Pertussis en la población de adultos sanos?	Evidencia ALTA y recomendación FUERTE para recomendar la inmunización contra Pertussis en adultos sanos.	1A
8) Con relación al VSR, ¿es la inmunización materna efectiva y segura para la población de riesgo?	Evidencia ALTA y recomendación FUERTE para justificar la vacunación contra VRS en mujeres embarazadas entre la semana 32 y 36, para proteger al lactante hasta los 6 meses en los desenlaces de mortalidad y hospitalizaciones.	1A
9) ¿Se justifica el uso de vacunas contra VRS en adultos de alto riesgo?	Evidencia ALTA y recomendación FUERTE para justificar la vacunación contra VRS en adultos mayores a 60 años, especialmente en aquellos con al menos una comorbilidad cardiorrespiratoria o endocrino-metabólica.	1A

Pregunta narrativa.

¿Qué vacunas recomendamos a los pacientes con enfermedad pulmonar crónica?

A pesar de que parece razonable recomendar la vacunación contra enfermedades respiratorias en pacientes que ya padecen problemas pulmonares crónicos, no se cuenta con recomendaciones precisas para varias de estas enfermedades. La mayor parte de la información disponible es con relación a la vacunación contra neumococo e influenza y, en particular, en personas que padecen asma o EPOC. Por ejemplo, los CDC de Estados Unidos recomiendan vacunas contra la influenza, neumococo, tos ferina y COVID-19 para todas las personas, sin importar la edad, con enfermedades pulmonares crónicas (ejemplo asma y EPOC). Para el caso de VRS, acotan la recomendación a mayores de 60 años con estos dos padecimientos.¹³⁶

La vacuna contra la influenza ha demostrado claramente disminuir los episodios de neumonías, hospitalizaciones y exacerbaciones en asma y EPOC.^{33,137} Tanto GINA,¹³⁸ GOLD¹³⁹ y ALAT¹⁴⁰ recomiendan la vacunación en estos enfermos respectivamente.

En otros padecimientos como enfermedad pulmonar intersticial, bronquiectasias, cáncer pulmonar o apnea del sueño, no se han realizado estudios que demuestren su efectividad.

La vacunación contra neumococo en EPOC disminuye la incidencia de neumonía, aun en casos con muy baja función pulmonar. GOLD recomienda esta vacuna,^{141,139} mientras que ALAT establece que la evidencia es alta y la recomendación es fuerte para el uso de la vacuna contra neumococo en pacientes con EPOC < 65 años y/o obstrucción grave (FEV1<40%), y débil para el uso de esta inmunización de manera generalizada en el resto de los pacientes con EPOC.¹⁴⁰

Se sabe bien que los pacientes con asma tienen un riesgo incrementado de tener enfermedad neumocócica invasiva, pero no se ha documentado que la vacunación contribuya a prevenir exacerbaciones. GINA deja a criterio del médico la decisión de aplicar esta vacuna.^{138,142} Al igual que con influenza, no existe suficiente evidencia que apoye su uso en otros padecimientos respiratorios crónicos.

La tos ferina ha sido relacionada con un mal control de los pacientes con asma y EPOC, así como una causa de exacerbaciones.^{143,101} La vacunación contra la tos ferina ha demostrado ser inmunogénica y segura en estas dos enfermedades.¹⁴⁴ GOLD recomienda su uso en EPOC, la American Lung Association (ALA) en asma y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) en las dos condiciones.^{139,145,146} GINA no considera al asma como una indicación para esta vacuna. La recomendación de vacunarse contra tos ferina en otros padecimientos no ha sido bien documentada.¹³⁸

La vacunación contra COVID-19 ha demostrado ser efectiva y segura en los pacientes con asma o EPOC.^{147,148,149}

Aunque en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática no se contraindica la vacunación, existen reportes de una probable incidencia más alta de eventos adversos relacionados a exacerbación de la enfermedad.¹⁵⁰

En relación con otras enfermedades respiratorias, ¿cuál sería la recomendación de uso de las vacunas?

La vacunación contra VRS en adultos es una indicación reciente y ha demostrado ser muy efectiva en pacientes con asma y EPOC, pero no en otras enfermedades respiratorias.¹³⁵ Como se mencionó previamente, los CDC recomiendan su uso en asma y EPOC solo en mayores de 60 años.¹³⁶ GINA ya recomienda su uso en asmáticos¹³⁸ y se espera que GOLD la recomiende en su próxima actualización.

¿Cuáles son las recomendaciones de ALAT para la vacunación de los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas?

La posición de ALAT en cuanto a la recomendación de vacunas contra infecciones respiratorias en pacientes con padecimientos pulmonares crónicos (Tabla 2) es que las vacunas contra influenza, neumococo, COVID-19 y tos ferina deben aplicarse no solo a todos los pacientes

con asma y EPOC sino también a aquellos con enfermedades como fibrosis pulmonar idiopática, bronquiectasias, cáncer pulmonar y apnea del sueño, independientemente de su edad. Esta recomendación se basa en que la vacunación universal contra influenza, COVID-19 y tos ferina, a la población en general aun sin comorbilidades, es una práctica ya aceptada en algunos países y por lo tanto es incluyente para cualquier paciente con enfermedades crónicas del aparato respiratorio. Con respecto al neumococo, considerando que esta bacteria es la principal causa de neumonía adquirida en la comunidad y que los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas tienen un riesgo incrementado de infectarse, es razonable recomendar una vacuna que, además de segura, sea muy efectiva para prevenir infecciones invasivas. En los últimos meses se ha tenido un incremento de infecciones por VRS que ha afectado particularmente a los pacientes con patología respiratoria como asma y EPOC, en los que ya existe evidencia de la efectividad y seguridad de la vacuna en mayores de 60 años. En este grupo etario se debe tomar una decisión compartida con los enfermos de otros padecimientos respiratorios crónicos sobre los probables beneficios de la vacunación. En virtud de que no se tienen datos de seguridad en poblaciones de menor edad, debemos esperar a tenerla antes de poder hacer la recomendación correspondiente.

Tabla 2.

Recomendaciones ALAT para la vacunación de los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas.

Patógeno	Vacuna	Esquema de vacunación	Vía
Influenza	Trivalente inactivada	Anual, dosis única a partir de los 5 años.	IM
	Dosis alta de Trivalente inactivada	Anual, dosis única en mayores de 65 años.	IM
Neumococo*	Conjugada 20 o 21*	Dosis única	IM
	Conjugada 13 o 15*	Una dosis seguida por Polisacárida 23 un año después.	IM
	Polisacárida 23*	Una dosis seguida por Conjugada 13, 15 o 20 un año después.	IM
	Polisacárida 23	<65 años: 2 dosis separadas por 5 años >65 años: dosis única.	IM
SARS-CoV-2	ARNm actualizada	Una dosis anual a partir de los 6 meses.	IM
Tos ferina**	Tdap	Una dosis cada 10 años a partir de los 11 años.	IM
VRS***	RSV pre Fusión F	Dosis única a partir de los 60 años.	IM

*: Se asume que se recibió un esquema completo de vacunación en la infancia. La edad de aplicación en adultos corresponderá a la edad del diagnóstico de la enfermedad pulmonar. Las recomendaciones se describen en orden de preferencia, priorizando las vacunas conjugadas. Se podrá usar la vacuna polisacárida 23 cuando no se tenga otra disponible. En pacientes que previamente han recibido una dosis de polisacárida 23, se recomienda refuerzo con vacuna conjugada, en vez del refuerzo con polisacárida 23.

***: Se asume que los pacientes recibieron un esquema completo de vacunación en la infancia.

***: Las mujeres embarazadas, sin importar que sean menores de 60 años, pueden ser vacunadas entre las semanas 32 a 36 del embarazo, solo con la vacuna Pfizer's RSVpreF.

IM: intramuscular

Conclusiones

Este documento, elaborado por miembros de ALAT, desarrolla 9 preguntas seleccionadas mediante el método Delphi y formuladas con la metodología de preguntas clínicas en formato PICO. Incorpora las evidencias analizadas y las recomendaciones basadas en el sistema GRADE. Adicionalmente, se incluyen recomendaciones basadas en preguntas narrativas, que reflejan la posición del grupo de colaboradores respecto al esquema de vacunaciones recomendado por ALAT para las enfermedades respiratorias crónicas.

Financiación: Para la realización de estas guías se recibió financiamiento por Sanofi y Pfizer. Los financiadores no han influido ni han tenido participación en ninguna etapa de la elaboración de la guía. Los autores o colaboradores no han recibido remuneración por su participación en la elaboración de esta guía.

Conflicto de intereses: RR: participa como disertante para Pfizer, GSK, AZ. MC es speaker y consultante para GSK, AstraZeneca, Pfizer, Sanofi. LAB: ha sido conferencista de GSK y AstraZeneca, está llevando a cabo un estudio de investigación de vacuna para niños y adolescentes *Bordetella pertusis* ILIAD Biotechnologies. AR: recibe honorarios como médico consultante y expositor de las siguientes industrias farmacéuticas: Boehringer Ingelheim, GSK, Chiesi, Pfizer, Sanofi, Aerogen, AstraZeneca. LNA: trabaja en investigación y dando conferencias a la industria GSK, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novartis.

Contribuciones de los autores: RR: coordinador del grupo de vacuna de neumococo, conceptualización, adquisición de fondos, escritura, revisión y edición. FA: coordinador del grupo de vacuna de COVID-19, conceptualización, adquisición de fondos, escritura, revisión y edición. MC: coordinador del grupo de vacuna de influenza, conceptualización, escritura, revisión y edición. LA: coordinadora del grupo de vacuna de virus respiratorio sincitial, conceptualización, escritura, revisión y edición. AR: coordinador del grupo de vacuna de tos ferina, conceptualización, adquisición de fondos, escritura, revisión y edición. LNA: administración del proyecto, conceptualización, adquisición de fondos, escritura, revisión y edición.

Colaboradores: Participación en cumbre de vacunas, panel DELPHY, revisión y edición.

Metodólogos por Medsolid: Agustín Acuña-Izcaray, Metodología, escritura revisión y edición. Efraín Sánchez, Metodología, escritura revisión y edición.

El Editor Adjunto, Dr. Gustavo Zabert, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Anexo. Material adicional

Tabla 1.

Estrategia de búsqueda, selección de evidencias y recomendaciones

Pregunta clínica	Pregunta PICO	Estrategia de búsqueda con términos Mesh	Total de referencias capturadas, seleccionadas (tipo de estudio)	Recomendación
1) ¿Existen ventajas en la inmunización contra influenza en pacientes pediátricos fuera de la población de riesgo?	P= ("Child"[Mesh]) OR ("Pediatrics"[Mesh]) I= Influenza virus Vaccine C= Non Vaccination O= Influenza	((Flu Vaccines OR Flu Vaccine OR Vaccine, Flu or Influenza Vaccine Vaccine, Influenza OR Influenza virus Vaccines OR Influenza virus Vaccine OR Vaccine, Influenza virus OR Influenza Virus Vaccines OR Influenza Virus Vaccine OR Vaccine, Influenza Virus OR Virus Vaccine, Influenza OR High-Dose Trivalent Influenza Vaccine OR High Dose Trivalent Influenza Vaccine OR Monovalent Influenza Vaccines OR Monovalent Influenza Vaccine OR Influenza Vaccine, Monovalent OR Vaccine, Monovalent Influenza OR Trivalent Influenza Vaccine OR Influenza Vaccine, Trivalent OR Vaccine, Trivalent Influenza OR Intranasal Live-Attenuated Influenza Vaccine OR Intranasal Live Attenuated Influenza Vaccine OR Universal Flu Vaccines OR Universal Flu Vaccine Flu Vaccine, Universal OR Universal Influenza Vaccine OR Influenza Vaccine, Universal OR Universal Influenza Vaccines OR Trivalent Live Attenuated Influenza Vaccine OR LAIV Vaccine OR Vaccine, LAIV OR Quadrivalent Influenza Vaccine OR Influenza Vaccine, Quadrivalent OR Vaccine, Quadrivalent Influenza) OR "Influenza Vaccines"[Mesh]) AND (("Child"[Mesh]) OR ("Pediatrics"[Mesh]))	1863, 4 (Revisiones sistemáticas)	1A: demuestra las ventajas en la inmunización contra influenza en pacientes pediátricos fuera de la población de riesgo, favoreciendo estrategias de salud pública que incentiven la vacunación de la población infantil entre 5 y 11 años

Guía de vacunas respiratorias

Pregunta clínica	Pregunta PICO	Estrategia de búsqueda con términos Mesh	Total de referencias capturadas, seleccionadas (tipo de estudio)	Recomendación
2) ¿Se justifica la doble dosis o alta dosis de vacunas contra influenza en adultos de alto riesgo?	P= ("adult" [Mesh]) I= Influenza virus Vaccine, double dose or high-dose C= Non-Vaccination O= Risk, hospitalization, comorbidity or mortality	((("adult"[Mesh]) AND (Flu Vaccines OR Flu Vaccine OR Vaccine, Flu or Influenza Vaccine Vaccine, Influenza OR Influenza Virus Vaccines OR Influenza Virus Vaccine OR Vaccine, Influenza Virus OR Influenza Virus Vaccines OR Influenza Virus Vaccine OR Vaccine, Influenza Virus OR Virus Vaccine, Influenza OR High-Dose Trivalent Influenza Vaccine OR High Dose Trivalent Influenza Vaccine OR Monovalent Influenza Vaccines OR Monovalent Influenza Vaccine OR Influenza Vaccine, Monovalent OR Vaccine, Monovalent Influenza OR Trivalent Influenza Vaccine OR Influenza Vaccine, Trivalent OR Vaccine, Trivalent Influenza OR Intranasal Live-Attenuated Influenza Vaccine OR Intranasal Live Attenuated Influenza Vaccine OR Universal Flu Vaccines OR Universal Flu Vaccine Flu Vaccine, Universal OR Universal Influenza Vaccine OR Influenza Vaccine, Universal OR Universal Influenza Vaccines OR Trivalent Live Attenuated Influenza Vaccine OR LAIV Vaccine OR Vaccine, LAIV OR Quadrivalent Influenza Vaccine OR Influenza Vaccine, Quadrivalent OR Vaccine, Quadrivalent Influenza) OR "Influenza Vaccines"[Mesh]) AND (double-dose OR high-dose)))	389, 7 (una RS, un metaanálisis y 5 ECAs)	1A: Las evidencias demuestran el impacto beneficioso de la doble dosis o alta dosis de vacunas contra influenza en adultos de alto riesgo en la respuesta de inmunogenicidad, complicaciones y tasa de hospitalización, pero no en la mortalidad.
3) ¿Existen diferencias en la efectividad entre las vacunas bivalentes o univalentes, contra el SARS COV-2?	P= COVID 19 I= COVID 19 Monovalent Vaccine C= COVID 19 Bivalent Vaccine O= Ø	((("COVID-19 Vaccines"[Mesh] AND Entry Term) AND (bivalent AND monovalent))	103. 4 (3 estudios de cohorte y 1 casos y controles)	2B: para sugerir el uso de vacunación monoivalente sobre la bivalente.
4) ¿Las vacunas contra la COVID-19 reducen el riesgo de COVID persistente o prolongado "LONG COVID"?	P= COVID 19 I= COVID 19 vaccines C= Ø O= Post-Acute COVID-19 Syndrome"[Mesh] or Long COVID-19	((("COVID 19 vaccines"[MeSH Terms] AND Entry Terms) AND ("Post-Acute COVID-19 Syndrome"[Mesh] or Long COVID-19)	116, 16 (8 revisiones sistemáticas, 7 estudios de cohorte y 1 casos y controles)	1B: Las evidencias encontradas no demuestran la protección de la vacunación para prevenir el desarrollo del COVID-19 prolongada; sin embargo, la recomendación es FUERTE para justificar la vacunación anti COVID-19.

Guía de vacunas respiratorias

Pregunta clínica	Pregunta PICO	Estrategia de búsqueda con términos Mesh	Total de referencias capturadas, seleccionadas (tipo de estudio)	Recomendación
5) ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la vacunación antineumocócica en pacientes que reciben terapia biológica, inmunosupresores y/o medicación antineoplásica?	P= Immunocompromised Host OR drug therapy I= Pneumococcal Vaccines C= Non-Pneumococcal Vaccines O= Efficacy OR safety OR Hospitalizations OR invasive pneumococcal infections	((("Pneumococcal Vaccines"[MeSH Terms] AND Entry Terms) AND ("Immunocompromised Host"[Mesh] OR Host, Immunocompromised OR Hosts, Immunocompromised OR Immunocompromised Hosts OR Immunocompromised Patient OR Immunocompromised Patients OR Patient, Immunocompromised OR Patients, Immunocompromised OR Immunosuppressed Host OR Host, Immunosuppressed OR Hosts, Immunosuppressed OR Immunosuppressed Hosts) OR ("Drug Therapy"[MeSH Terms])))	646, 6 (3 revisiones sistemáticas con metaanálisis, una revisión sistemática de estudios observacionales, un ECA, un estudio de cohorte prospectiva y un estudio de casos y controles)	1B: para justificar la vacunación antineumocócica en pacientes que reciben tratamiento con agentes inmunosupresores convencionales y biológicos. En los pacientes oncológicos se recomienda la vacunación antes del inicio del tratamiento. Se requiere más evidencias para evaluar la recomendación de esquemas de vacunación especial en pacientes que reciben rituximab y la necesidad de al menos una dosis de refuerzo
6) ¿Se justifica la vacunación antineumocócica de PCV20 versus PCV13 en población adulta?	P= ("adult" [Mesh]) I= Pneumococcal Vaccines PCV13 C= Pneumococcal Vaccines PCV20 O= Efficacy OR safety OR Hospitalizations OR invasive pneumococcal infections	((((Vaccines, Pneumococcal OR Pneumococcal Vaccine OR Vaccine, Pneumococcal OR Pneumovax OR Pneumococcal Polysaccharide Vaccine OR Polysaccharide Vaccine, Pneumococcal OR Vaccine, Pneumococcal Polysaccharide OR Pnu-Imune Vaccine OR Pnu-Imune Vaccine OR Pnulmune Vaccine) AND "Pneumococcal Vaccines"[Mesh]) AND (((20-valent pneumococcal conjugate vaccines OR PCV20 OR Prevnar20® OR Apexxar®) AND ("Adult"[Mesh] OR Adult* OR older*))))))	271, 9 (4 ensayos aleatorizados controlados, 4 estudios de cohortes de costo efectividad y un estudio de análisis indirecto con emparejamiento ajustado (Matching-adjusted))	1A: para justificar la vacunación con PCV-20 VERSUS PCV-13 en población adulta (mayores de 18 años) y en especial mayores de 60 años.
7) ¿Se recomendaría la inmunización contra Pertussis en la población de adultos sanos?	P= Adult I= Pertussis Vaccine C= Non-Pertussis Vaccine O= Efficacy OR safety OR Hospitalizations OR invasive pneumococcal infections	((("Pertussis Vaccine"[Mesh] AND Entry Terms) OR ("Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis Vaccines"[Mesh]) OR "Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine"[Mesh])) AND ("Adult"[Mesh] OR Adult* OR older*))	1967, 7 (una revisión sistemática, un ECA, un ensayo abierto, 2 estudios de cohortes, un estudio de caso-control y un estudio de farmacoeconomía)	1A: para recomendar la inmunización contra Pertussis en adultos sanos.
8) Con relación al VSR, ¿es la inmunización materna efectiva y segura para la población de riesgo?	P= "Pregnancy" OR "Maternal Age" I= respiratory syncytial virus vaccines C= Non-respiratory syncytial virus vaccines O= Efficacy OR safety OR Hospitalizations	((("respiratory syncytial virus vaccines"[MeSH AND Entry Terms] AND "Pregnancy"[MeSH Terms]) OR "Maternal Age"[MeSH Terms])	460, 2 (2 revisiones sistemáticas)	1A: para justificar la vacunación contra VRS en mujeres embarazadas para proteger al lactante hasta los 6 meses en los desenlaces de mortalidad y hospitalizaciones.
9) ¿Se justifica el uso de vacunas contra VSR en adultos de alto riesgo?	P= Adult I= respiratory syncytial virus vaccines C= Non-respiratory syncytial virus vaccines O= Efficacy OR safety OR Hospitalizations	((("respiratory syncytial virus vaccine AND Entry Terms) OR mRNA-1345 respiratory syncytial virus vaccine OR mRNA-1345 OR mRNA-1345 RSV vaccine OR mRNA-1345 vaccine) AND (underlying coexisting condition OR risk population OR COMORBILITIE*)) AND ("Adult"[Mesh] OR Adult* OR older*))	143, 8 (1 revisión sistemática y 7 ECAs)	1A: para justificar la vacunación contra VSR en adultos mayores a 60 años, especialmente en aquellos con al menos una comorbilidad cardio-respiratoria o endocrino-metabólica.

Abreviaturas: RS: revisión sistemática; MA: metanálisis; ECA: ensayos clínicos controlados; MeSH: Medical Subheading

Referencias

- World Health Organization. Global health estimate, the top 10 causes of death [Internet]. 2020 [Consultado 8 jun 2024]. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top10-causes-of-death>
- Wang X, Li Y, O'Brien KL et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health* 2020;8(4):e497-510. Doi: 10.1016/S2214-109X(19)30545-5.
- 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(11):1191-210. Doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
- Leidner AJ, Murthy N, Chesson HW et al. Cost-effectiveness of adult vaccinations: A systematic review. *Vaccine* 2019;37(2):226-234. Doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.056.
- Simon S, Joean O, Welte T, Rademacher J. The role of vaccination in COPD: influenza, SARS-CoV-2, pneumococcus, pertussis, RSV and varicella zoster virus. *Eur Respir Rev* 2023;32(169). Doi: 10.1183/16000617.0034-2023.
- Organización Panamericana de la Salud. Inmunización en las Américas, Resumen 2019 [Internet]. 2019 [Consultado 8 jun]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/inmunizacion-americas-resumen-2019>
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):395-400.
- Miravittles M, Tonia T, Rigau D et al. New era for European Respiratory Society clinical practice guidelines: joining efficiency and high methodological standards. *Eur Respir J* 2018;51(3). Doi: 10.1183/13993003.00221-2018.
- Joos G, Bush A, Burghuber OC et al. Taken to task: what is and is not an appropriate response to an ERS guidelines task force? *Eur Respir J* 2017;50(1). Doi: 10.1183/13993003.00952-2017.
- Skaarup KG, Lassen MCH, Modin D et al. The relative vaccine effectiveness of high-dose vs standard-dose influenza vaccines in preventing hospitalization and mortality: A meta-analysis of evidence from randomized trials. *J Infect* 2024;89(1):106187.
- Riccò M, Cascio A, Corrado S et al. Efficacy of Respiratory Syncytial Virus Vaccination to Prevent Lower Respiratory Tract Illness in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Vaccines (Basel)* 2024;12(5).
- Glasziou PP, Del Mar C, Salisbury J. Evidence-based Medicine Workbook. 1st ed. BMJ Books; 2003.
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129(1):174-81. Doi: 10.1378/chest.129.1.174.
- Palekar RS, Rolfes MA, Arriola CS et al. Burden of influenza-associated respiratory hospitalizations in the Americas, 2010-2015. *PLoS ONE* 2019;14(9):e0221479. Doi: 10.1371/journal.pone.0221479.
- World Health Organization. International travel and death. Influenza seasonal [Internet]. [Consultado 19 jun 2024]. Disponible en: http://www.who.int/ith/diseases/influenza_seasonal/en/
- Gentile A, Paget J, Bellei N et al. Influenza in Latin America: A report from the Global Influenza Initiative (GII). *Vaccine* 2019;37(20):2670-8. Doi: 10.1016/j.vaccine.2019.03.081.
- Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respi Viruses* 2009;3(1):37-49.
- World Health Organization. Gripe (estacional) [Internet]. 2023 [Consultado 19 jun 2024]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
- Pan American Health Organization. Influenza, SARS-CoV-2, VSR y otros virus respiratorios [Internet]. [Consultado 19 jun 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/influenza-sars-cov-2-vsr-otros-virus-respiratorios>
- Nair H, Brooks WA, Katz M et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;378(9807):1917-30. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61051-9.
- Wei JS. How lethal is SARS-CoV-2 pneumonia when compared with respiratory syncytial virus and influenza in young children? *Aust J Gen Pract* 2020;49(10):683-6.
- Wang X, Li Y, Mei X, Bushe E, Campbell H, Nair H. Global hospital admissions and in-hospital mortality associated with all-cause and virus-specific acute lower respiratory infections in children and adolescents aged 5-19 years between 1995 and 2019: a systematic review and modelling study. *BMJ Glob Health* 2021;6(7):e006014. Doi: 10.1136/bmjgh-2021-006014.
- Shang M, Blanton L, Brammer L, Olsen SJ, Fry AM. Influenza-Associated Pediatric Deaths in the United States, 2010-2016. *Pediatrics* 2018;141(4):e20172918. Doi: 10.1542/peds.2017-2918.
- Otero-Barrós MT, Durán-Parrondo C. Systematic influenza vaccination in the pediatric population. *An Pediatr (Barc)* 2023;98(1):1-2. Doi: 10.1016/j.anpede.2022.11.003.
- Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. *Viral Immunol* 2018;31(2):174-83.
- Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2(2):CD004879.
- Blyth CC, Fathima P, Pavlos R et al. Influenza vaccination in Western Australian children: Exploring the health benefits and cost savings of increased vaccine coverage in children. *Vaccine X* 2023;15:100399. Doi: 10.1016/j.jvax.2023.100399
- Escandell Rico FM, Pérez Fernández L. Efficacy and safety of pediatric flu vaccination: a systematic review. *Rev Esp Quimioter* 2024;37(1):43-51.
- Antonova EN, Rycroft CE, Ambrose CS, Heikkinen T, Principi N. Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review. *BMC Public Health* 2012;12:968. Doi: 10.1186/1471-2458-12-968.
- Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6(6):CD002733.
- Mulpuru S, Li L, Ye L et al. Effectiveness of influenza vaccination on hospitalizations and risk factors for severe outcomes in hospitalized patients with COPD. *Chest* 2019;155(1):69-78. Doi: 10.1016/j.chest.2018.10.044.
- Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(2):CD000364.
- Vasileiou E, Sheikh A, Butler C et al. Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2017;65(8):1388-95. Doi: 10.1093/cid/cix524.
- Marijic P, Schwarzkopf L, Maier W, Trudzinski F, Schwettmann L, Kreuter M. Effects of Influenza Vaccination in Patients with Interstitial Lung Diseases: An Epidemiological Claims Data Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19(9):1479-88. Doi: 10.1513/AnnalsATS.202211-1359OC.
- Lai J-J, Lin C, Ho C-L, Chen P-H, Lee C-H. Alternative-Dose versus Standard-Dose Trivalent Influenza Vaccines for Immunocompromised Patients: A Meta-Analysis of Randomised Control Trials. *J Clin Med* 2019;8(5):590. Doi: 10.3390/jcm8050590.
- Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021;39(1):A24-35.
- Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X* 2023;14:100327.
- DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014;371(7):635-45. Doi: 10.1056/NEJMoa1315727.
- Thomas LD, Batarseh E, Hamdan L et al. Comparison of Two High-Dose Versus Two Standard-Dose Influenza Vaccines in Adult Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2023;77(12):1723-32. Doi: 10.1093/cid/ciad458
- Mombelli M, Retby N, Perreau M, Pascual M, Pantaleo G, Manuel O. Immunogenicity and safety of double versus standard dose of the seasonal influenza vaccine in solid-organ transplant recipients: A randomized controlled trial. *Vaccine* 2018;36(41):6163-9.
- Vardeny O, Kim K, Udell JA et al. Effect of High-Dose Trivalent vs Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine on Mortality or Cardiopulmonary Hospitalization in Patients With High-risk Cardiovascular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(1):39-49. Doi: 10.1001/jama.2020.23649.
- Rashedi R, Samieefar N, Masoumi N, Mohseni S, Rezaei N. COVID-19 vaccines mix-and-match: The concept, the efficacy and the doubts. *J Med Virol* 2022;94(4):1294-9.
- Chatterjee B, Thakur SS. Diverse vaccine platforms safeguarding against SARS-CoV-2 and its variants. *Expert Rev Vaccines* 2022;21(1):47-67.
- Rubin R. This Fall's COVID-19 Vaccines Will Target Omicron XBB Subvariants, but Who Needs Them Remains to Be Seen. *JAMA* 2023;330(4):299-301. Doi: 10.1001/jama.2023.10053.
- World Health Organization. COVID-19 epidemiological update - 16 February 2024 [Internet]. 2024 [Consultado 15 mar 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-16-february-2024>
- Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med* 2021;27(9):1525-9.
- Stankov MV, Hoffmann M, Gutierrez Jauregui R et al. Humoral and cellular immune responses following BNT162b2 XBB.1.5 vaccination. *Lancet Infect Dis* 2024;24(1):e1-3. Doi: 10.1016/S1473-3099(23)00690-4.
- Chalkias S, McGhee N, Whatley JL et al. Interim report of the reactogenicity and immunogenicity of SARS-CoV-2 XBB-containing vaccines. *J Infect Dis* 2024;230(2):e279-e286. Doi: 10.1093/infdis/jiae067.
- Harris DA, Hayes KN, Zullo AR et al. Comparative Risks of Potential Adverse Events Following COVID-19 mRNA Vaccination Among Older US Adults. *JAMA Netw Open* 2023;6(8):e2326852.

50. de Sire A, Moggio L, Marotta N et al. Impact of Rehabilitation on Fatigue in Post-COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Appl Sci* 2022;12(17):8593.
51. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Internet]. 2021 [Consultado 6 nov 2023]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
52. Kavanagh KT, Cormier LE, Pontus C, Bergman A, Webley W. Long COVID's Impact on Patients, Workers, & Society: A review. *Medicine (Baltimore)* 2024;103(12):e37502.
53. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15(3):869–75.
54. Watanabe A, Iwagami M, Yasuhara J, Takagi H, Kuno T. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2023;41(11):1783–90. Doi: 10.1016/j.vaccine.2023.02.008.
55. Gao P, Liu J, Liu M. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(19): 12422. Doi: 10.3390/ijerph191912422.
56. Ceban F, Kulzhabayeva D, Rodrigues NB et al. COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2023;111:211–29. Doi: 10.1016/j.bbi.2023.03.022
57. Marra AR, Kobayashi T, Suzuki H et al. The effectiveness of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine in the prevention of post-COVID-19 conditions: A systematic literature review and meta-analysis. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol* 2022;2(1):e192. Doi: 10.1017/ash.2022.336.
58. Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med* 2023;2(1):e000385. Doi: 10.1136/bmjmed-2022-000385.
59. Notarte KI, Catahaya JA, Velasco JV et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2022;53:101624.
60. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2023;183(6):566–80. Doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0750.
61. Lundberg-Morris L, Leach S, Xu Y et al. Covid-19 vaccine effectiveness against post-covid-19 condition among 589 722 individuals in Sweden: population based cohort study. *BMJ* 2023;383:e076990. Doi: 10.1136/bmj-2023-076990.
62. Asadi-Pooya AA, Nemati M, Shahisavandi M et al. How does COVID-19 vaccination affect long-COVID symptoms? *PLoS ONE* 2024;19(2):e0296680. Doi: 10.1371/journal.pone.0296680.
63. Murphy WJ, Longo DL. A Possible Role for Anti-idiotypic Antibodies in SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. *N Engl J Med* 2022;386(4):394–6. Doi: 10.1056/NEJMcibr2113694.
64. Couzin-Frankel J, Vogel G. Vaccines may cause rare, Long Covid-like symptoms. *Science* 2022;375(6579):364–6.
65. Antonelli M, Penfold RS, Merino J et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis* 2022;22(1):43–55. Doi: 10.1016/S1473-3099(21)00460-6.
66. Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ* 2022;377:e069676. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069676>
67. Peghin M, De Martino M, Palese A et al. Post-COVID-19 syndrome and humoral response association after 1 year in vaccinated and unvaccinated patients. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(8):1140–8. Doi: 10.1016/j.cmi.2022.03.016.
68. Nayerabadi M, Fourcade L, Joshi SA et al. Vaccination after developing long COVID: Impact on clinical presentation, viral persistence, and immune responses. *Int J Infect Dis* 2023;136:136–45. Doi: 10.1016/j.ijid.2023.09.006.
69. Fernández-de-Las-Peñas C, Ortega-Santiago R, Fuensalida-Novo S, Martín-Guerrero JD, Pellicer-Valero OJ, Torres-Macho J. Differences in Long-COVID Symptoms between Vaccinated and Non-Vaccinated (BNT162b2 Vaccine) Hospitalized COVID-19 Survivors Infected with the Delta Variant. *Vaccines (Basel)* 2022;10(9):1481. Doi: 10.3390/vaccines10091481.
70. Wynberg E, Han AX, Boyd A et al. The effect of SARS-CoV-2 vaccination on post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): A prospective cohort study. *Vaccine* 2022;40(32):4424–31. Doi: 10.1016/j.vaccine.2022.05.090.
71. Arjun MC, Singh AK, Pal D et al. Characteristics and predictors of Long COVID among diagnosed cases of COVID-19. *PLoS ONE* 2022;17(12):e0278825. Doi: 10.1371/journal.pone.0278825.
72. Mateu L, Tebe C, Lose C et al. Determinants of the onset and prognosis of the post-COVID-19 condition: a 2-year prospective observational cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2023;33:100724. Doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100724.
73. Hall E, Wodi AP, Hamborsky J. Pneumococcal disease. En: Centers for Disease Control and Prevention, editor. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Washington, D.C: Public Health Foundation, 2021; pp. 255–72.
74. WHO position paper. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83(42):373–84.
75. Giannella M, Pinilla B, Capdevila JA et al. Pneumonia treated in the internal medicine department: focus on healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(8):786–94. Doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03757.x.
76. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012;55(5):e35–44. Doi: 10.1093/cid/cis513
77. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(40):816–9.
78. Chidiac C. Pneumococcal infections and adult with risk factors. *Med Mal Infect* 2012;42(10):517–24.
79. Chilson E, Scott DA, Schmoeler-Thoma B, Watson W, Moran MM, Istitiz R. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with immunocompromising conditions: a review of available evidence. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(11):2758–72. Doi: 10.1080/21645515.2020.1735224
80. Nagra D, Bechman K, Adas M et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Anti-Rheumatic Drugs and Pneumococcal Vaccine Immunogenicity in Inflammatory Arthritis. *Vaccines (Basel)* 2023;11(11):1680. Doi: 10.3390/vaccines11111680
81. van Aalst M, Langedijk AC, Spijker R, de Bree GJ, Grobusch MP, Goorhuis A. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2018;36(39):5832–45. Doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.039.
82. Sprenger R, Häckl D, Kossack N, Schiffner-Rohe J, Wohlleben J, von Eiff C. Pneumococcal vaccination rates in immunocompromised patients in Germany: A retrospective cohort study to assess sequential vaccination rates and changes over time. *PLoS ONE* 2022;17(3):e0265433. Doi: 10.1371/journal.pone.0265433
83. García Garrido HM, Vollaard A, D'Haens GR et al. Immunogenicity of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Followed by the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23) in Adults with and without Immunosuppressive Therapy. *Vaccines (Basel)* 2022;10(5):795. Doi: 10.3390/vaccines10050795.
84. Hesselstrand R, Nagel J, Saxne T, Geborek P, Skattum L, Kapetanovic MC. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(4):625–30. Doi: 10.1093/rheumatology/kex471.
85. Choi W, Kim JG, Beom S-H et al. Immunogenicity and Optimal Timing of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination during Adjuvant Chemotherapy in Gastric and Colorectal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Res Treat* 2020;52(1):246–53. Doi: 10.4143/crt.2019.189.
86. Essink B, Sabharwal C, Cannon K et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years. *Clin Infect Dis* 2022;75(3):390–8. Doi: 10.1093/cid/ciab990.
87. Hurley D, Griffin C, Young M et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. *Clin Infect Dis* 2021;73(7):e1489–97. Doi: 10.1093/cid/ciaa1045.
88. Klein NP, Peyrani P, Yacisin K et al. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine* 2021;39(38):5428–35. Doi: 10.1016/j.vaccine.2021.07.004.
89. Sabharwal C, Sundaraiyer V, Peng Y et al. Immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18 to 64 years old with medical conditions and other factors that increase risk of pneumococcal disease. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18(6):2126253. Doi: 10.1080/21645515.2022.2126253.
90. Mt-Isa S, Abderhalden LA, Musey L, Weiss T. Matching-adjusted indirect comparison of pneumococcal vaccines V114 and PCV20. *Expert Rev Vaccines* 2022;21(1):115–23. Doi: 10.1080/14760584.2021.1994858.
91. Kühne F, Aichert K, Püschner F et al. Cost-effectiveness of use of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among adults in Germany. *Expert Rev Vaccines* 2023;22(1):921–32. Doi: 10.1080/14760584.2023.2262575.
92. Mendes D, Averin A, Atwood M et al. Cost-effectiveness of using a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine to directly protect adults in England at elevated risk of pneumococcal disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2022;22(8):1285–95. Doi: 10.1080/14737167.2022.2134120.
93. Cantarero D, Ocaña D, Onieva-García MÁ, Rodríguez-García J, Gálvez P, Méndez C, et al. Cost-utility analysis of the use of the 20-valent anti-pneumococcal vaccine (PCV20) in adults older than 60 years in Spain. *Vaccine* 2023;41(36):5342–9. Doi: 10.1016/j.vaccine.2023.07.016.
94. Marbaix S, Mignon A, Taelman A, Averin A, Atwood M, Vietri J. Cost-utility of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to no vaccination and recommended alternative vaccines among Belgian adults. *Expert Rev Vaccines* 2023;22(1):1008–21. Doi: 10.1080/14760584.2023.2273892.

95. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper [Internet]. 2015 [Consultado 6 sept 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WER9035>
96. Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995-2005--trends by region and age group. *Commun Dis Intell Q Rep* 2007;31(2):205-15.
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? A systematic literature review. *Expert Rev Vaccines* 2019;18(5):439-55. Doi: 10.1080/14760584.2019.1588727.
98. De Serres G, Shadmani R, Duval B et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000;182(1):174-9. Doi: 10.1086/315648.
99. McGuinness CB, Hill J, Fonseca E, Hess G, Hitchcock W, Krishnarajah G. The disease burden of pertussis in adults 50 years old and older in the United States: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2013;13:32. Doi: 10.1186/1471-2334-13-32
100. van Hoek AJ, Campbell H, Andrews N, Vasconcelos M, Amirthalingam G, Miller E. The burden of disease and health care use among pertussis cases in school aged children and adults in England and Wales; a patient survey. *PLoS ONE* 2014;9(11):e111807. Doi: [10.1371/journal.pone.0111807](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111807)
101. Aris E, Harrington L, Bhavsar A et al. Burden of pertussis in COPD: A retrospective database study in England. *COPD* 2021;18(2):157-69. Doi: 10.1080/15412555.2021.1899155.
102. Walker JL, Rentsch CT, McDonald HI et al. Social determinants of pertussis and influenza vaccine uptake in pregnancy: a national cohort study in England using electronic health records. *BMJ Open* 2021;11(6):e046545. Doi: 10.1136/bmjopen-2020-046545.
103. Pelullo CP, Della Polla G, Napolitano F, Di Giuseppe G, Angelillo IF. Healthcare Workers' Knowledge, Attitudes, and Practices about Vaccinations: A Cross-Sectional Study in Italy. *Vaccines (Basel)* 2020;8(2):148. Doi: 10.3390/vaccines8020148.
104. Kolobova I, Nyaku MK, Karakusevic A, Bridge D, Fotheringham I, O'Brien M. Vaccine uptake and barriers to vaccination among at-risk adult populations in the US. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18(5):2055422.
105. Macina D, Evans KE. Bordetella pertussis in School-Age Children, Adolescents and Adults: A Systematic Review of Epidemiology and Mortality in Europe. *Infect Dis Ther* 2021;10(4):2071-118. Doi: 10.1007/s40121-021-00520-9.
106. US Center for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis (Whooping Cough) (Bordetella pertussis) 2020 Case Definition [Internet]. 2021 [Consultado 2 sept 2023]. Disponible en: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/pertussis-2020/>
107. Xu J, Liu S, Liu Q et al. The effectiveness and safety of pertussis booster vaccination for adolescents and adults: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(16):e15281. Doi: 10.1097/MD.00000000000015281.
108. Halperin SA, Donovan C, Marshall GS et al. Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Revaccination With Tetanus-Diphtheria-Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Adults 10 Years After a Previous Dose. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019;8(2):105-14. Doi: 10.1093/jpids/pix113.
109. Asatryan A, Meyer N, Scherbakov M et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of combined reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine administered as a booster vaccine dose in healthy Russian participants: a phase III, open-label study. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17(3):723-30.
110. Versteegen P, Barkoff A-M, Valente Pinto M et al. Memory B cell activation induced by pertussis booster vaccination in four age groups of three countries. *Front Immunol* 2022;13:864674. Doi: 10.3389/fimmu.2022.864674.
111. Pool V, Tomovici A, Johnson DR, Greenberg DP, Decker MD. Humoral immunity 10 years after booster immunization with an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine in the USA. *Vaccine* 2018;36(17):2282-7. Doi: 10.1016/j.vaccine.2018.03.029.
112. Liu BC, He W-Q, Newall AT et al. Effectiveness of Acellular Pertussis Vaccine in Older Adults: Nested Matched Case-control Study. *Clin Infect Dis* 2020;71(2):340-50. Doi: 10.1093/cid/ciz821.
113. Cho B-H, Acosta AM, Leidner AJ, Faulkner AE, Zhou F. Tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) vaccine for prevention of pertussis among adults aged 19 years and older in the United States: A cost-effectiveness analysis. *Prev Med* 2020;134:106066. Doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106066.
114. Carvajal JJ, Avellaneda AM, Salazar-Ardiles C, Maya JE, Kalergis AM, Lay MK. Host components contributing to respiratory syncytial virus pathogenesis. *Front Immunol* 2019;10:2152.
115. Paris E, Daza P, Tapia L et al. Strategies and recommendations to face respiratory syncytial virus disease in 2024. *Andes Pediatr* 2024;95(1):17-23. Doi: [10.32641/andespediatr.v95i1.5055](https://doi.org/10.32641/andespediatr.v95i1.5055)
116. Young M, Smitherman L. Socioeconomic impact of RSV hospitalization. *Infect Dis Ther* 2021;10(1):35-45. Doi: 10.1007/s40121-020-00390-7.
117. Mazur NI, Löwensteyn YN, Willemsen JE et al. Global Respiratory Syncytial Virus-Related Infant Community Deaths. *Clin Infect Dis* 2021;73(3):S229-37. Doi: 10.1093/cid/ciab528.
118. Young J. Development of a potent respiratory syncytial virus-specific monoclonal antibody for the prevention of serious lower respiratory tract disease in infants. *Respir Med* 2002;96(B):S31-5. Doi: 10.1053/rmed.2002.1298.
119. Bohmwald K, Espinoza JA, Rey-Jurado E, Gómez RS, González PA, Bueno SM, et al. Human respiratory syncytial virus: infection and pathology. *Semin Respir Crit Care Med* 2016;37(4):522-37. Doi: 10.1055/s-0036-1584799.
120. Bukreyev A, Yang L, Fricke J et al. The secreted form of respiratory syncytial virus G glycoprotein helps the virus evade antibody-mediated restriction of replication by acting as an antigen decoy and through effects on Fc receptor-bearing leukocytes. *J Virol* 2008;82(24):12191-204. Doi: 10.1128/JVI.01604-08.
121. Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory syncytial virus: A comprehensive review of transmission, pathophysiology, and manifestation. *Cureus* 2023;15(3):e36342.
122. Quinn LA, Hirani SH, Williams TC, Sinha IP. Palivizumab immunoprophylaxis for infants with BPD has medium- and long-term benefits: myth or maxim? *Breathe (Sheff)* 2021;17(4):210110. Doi: [10.1183/20734735.0110-2021](https://doi.org/10.1183/20734735.0110-2021)
123. Mazur NI, Terstappen J, Baral R et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis* 2023;23(1):e2-21. Doi: 10.1016/S1473-3099(22)00291-2.
124. Ma J, Chen L, Tang S, Shi Y. Efficacy and safety of respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy to prevent lower respiratory tract illness in newborns and infants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pediatr* 2023;11:1260740. Doi: [10.3389/fped.2023.1260740](https://doi.org/10.3389/fped.2023.1260740)
125. Mapindra MP, Mahindra MP, McNamara P, Semple MG, Clark H, Madsen J. Respiratory Syncytial Virus Maternal Vaccination in Infants below 6 Months of Age: Meta-Analysis of Safety, Immunogenicity, and Efficacy. *Neonatology* 2024;121(3):271-282. Doi: 10.1159/000536031.
126. Falsey AR. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28(2):171-81. Doi: 10.1055/s-2007-976489.
127. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;352(17):1749-59. Doi: 10.1056/NEJMoa043951.
128. Bosco E, van Aalst R, McConeghy KW et al. Estimated Cardiorespiratory Hospitalizations Attributable to Influenza and Respiratory Syncytial Virus Among Long-term Care Facility Residents. *JAMA Netw Open* 2021;4(6):e211806. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11806.
129. Papi A, Ison MG, Langley JM et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;388(7):595-608. Doi: 10.1056/NEJMoa2209604.
130. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;388(16):1465-77. Doi: 10.1056/NEJMoa2213836.
131. Wilson E, Goswami J, Baqui AH et al. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023;389(24):2233-44. Doi: 10.1056/NEJMoa2307079.
132. Falsey AR, Williams K, Gymnopoulou E et al. Efficacy and Safety of an Ad26.RSV.preF-RSV preF Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023;388(7):609-20. Doi: 10.1056/NEJMoa2207566.
133. Falloon J, Yu J, Esser MT et al. An Adjuvanted, Postfusion F Protein-Based Vaccine Did Not Prevent Respiratory Syncytial Virus Illness in Older Adults. *J Infect Dis* 2017;216(11):1362-70. Doi: 10.1093/infdis/jix503.
134. Ison MG, Papi A, Athan E et al. Efficacy and safety of respiratory syncytial virus (RSV) prefusion F protein vaccine (rsvpref3 OA) in older adults over 2 RSV seasons. *Clin Infect Dis* 2024;78(6):1732-44. Doi: 10.1093/cid/ciae010.
135. Feldman RG, Antonelli-Incalzi R, Steenackers K et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine is efficacious in older adults with underlying medical conditions. *Clin Infect Dis* 2024;78(1):202-9. Doi: 10.1093/cid/ciad471.
136. US Center for Disease Control and Prevention (CDC). Adult Immunization Schedule by Age [Internet]. 2024 [Consultado 3 jul 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>
137. Wongsurakiet P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrattul W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125(6):2011-20. Doi: 10.1378/chest.125.6.2011.
138. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2024 [Consultado 3 jul 2024]. Disponible en: <https://ginasthma.org/2024-report/>
139. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2024 [Consultado 4 jul 2024]. Disponible en: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
140. Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A et al. ALAT-2014 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Clinical Practice Guidelines: questions and answers. *Arch Bronconeumol* 2015;51(8):403-16. Doi: 10.1016/j.arbres.2014.11.017.
141. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61(3):189-95. Doi: 10.1136/thx.2005.043323.

142. Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002165. Doi: 10.1002/14651858.CD002165.
143. Bhavsar A, Aris E, Harrington L et al. Burden of Pertussis in Individuals with a Diagnosis of Asthma: A Retrospective Database Study in England. *J Asthma Allergy* 2022;15:35–51. Doi: 10.2147/JAA.S335960.
144. Pesek R, Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy* 2011;66(1):25–31. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02462.x.
145. The American Lung Association. Good Asthma Management Includes Protecting Against Pertussis [Internet]. 2022 [Consultado 4 jul 2024]. Disponible en: <https://www.lung.org/blog/asthma-management-pertussis>
146. Villar-Álvarez F, González-Barcala F-J, Bernal-González PJ. Pertussis vaccine in COPD and asthma: an old acquaintance is back. *Open Respiratory Archives* 2022;4(1):100153.
147. Bossios A, Bacon AM, Eger K et al. COVID-19 vaccination acceptance, safety and side-effects in European patients with severe asthma. *ERJ Open Res* 2023;9(6):00590-2023. Doi: 10.1183/23120541.00590-2023.
148. Liang Y, Sun Y. Awareness of and attitude toward COVID-19 vaccination among individuals with COPD and the strategies to overcome vaccine hesitation: A mini review. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19(3):2286686.
149. Caminati M, Guarnieri G, Batani V, Scarpieri E, Finocchiaro A, Chieco-Bianchi F, et al. COVID-19 Vaccination in Patients with Severe Asthma on Biologic Treatment: Safety, Tolerability, and Impact on Disease Control. *Vaccines (Basel)* 2021;9(8):853. Doi: [10.3390/vaccines9080853](https://doi.org/10.3390/vaccines9080853)
150. Sgalla G, Magri T, Lerede M, Comes A, Richeldi L. COVID-19 Vaccine in Patients with Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206(2):219–21. Doi: 10.1164/rccm.202112-2765LE.

