

RECOMENDACIONES ACTUALIZADAS PARA LA VACUNACIÓN DE ADULTOS CON ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ASOCIACIÓN ARGENTINA DE MEDICINA RESPIRATORIA, 2023

CARLOS M. LUNA¹, LAURA PULIDO², OSCAR RIZZO³, MARÍA LAURA GAUNA⁴,
ALEJANDRO CHIRINO⁵, ALEJANDRO J. VIDELA⁶

¹Departamento de Medicina, División Neumonología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, ²Servicio de Neumonología, Hospital Italiano de Rosario, Rosario, Santa Fe, ³Departamento de Urgencias, Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, Buenos Aires, ⁴Servicio de Neumonología, Hospital Alberto Conacchiari, Leandro N. Alem, Provincia de Buenos Aires, ⁵Servicio de Neumonología, Clínica Integral, Mendoza, ⁶Servicio de Neumonología, Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Carlos M. Luna, Arenales 2557, 1425, Buenos Aires, Argentina

E-mail: dr.cm.luna@gmail.com

Recibido: 15-VIII-2023

Aceptado: 30-X-2023

Resumen

Los adultos fumadores con comorbilidades, y los ancianos, corren mayor riesgo de contraer infecciones y sus complicaciones. Las infecciones respiratorias comunitarias debidas a virus, neumococo y otras bacterias afectan tanto a adultos sanos como enfermos. Existen vacunas que el neumólogo debe conocer y prescribir. Las cepas blanco de la vacuna contra influenza son definidas por la OMS para el hemisferio sur considerando a las implicadas en la temporada precedente de influenza en el hemisferio norte. Su efectividad depende de la virulencia, la concordancia entre las cepas circulantes y las vacunales y la cobertura de la población. La vacuna anti-neumocócica polisacárida disponible desde 1983 está siendo reemplazada por vacunas conjugadas más eficaces para prevenir infecciones relacionadas a serotipos presentes en las mismas. La inmunización contra SARS-CoV-2 redujo el contagio, la gravedad y la letalidad de COVID-19. La vacuna acelular contra *Bordetella pertussis* para adultos está presente para situaciones puntuales en el calendario para adultos, vacunarlos fortalece el control del contagio infantil. Las vacunas doble bacteriana (difteria + tétanos), y triple (doble + pertussis), y contra sarampión, varicela, rubeola, virus del papiloma humano, *Haemophilus influenzae*, meningococo, herpes zóster, fiebre hemorrágica argentina y fiebre amarilla,

son de uso más limitado. Pronto contaremos con nuevas vacunas, como la recientemente aprobada por la FDA contra el virus sincicial respiratorio. Revisamos a través de un consenso de expertos en infecciones respiratorias las nuevas evidencias acerca de la inmunización de adultos que consultan al neumólogo, y actualizamos así las recomendaciones sobre vacunación realizadas ocho años atrás.

Palabras clave: inmunización, influenza, neumococo, virus, COVID-19, vacunas.

Abstract

Updated recommendations for vaccination in adults with respiratory diseases Argentine Association of Respiratory Medicine, 2023

Adult smokers, those with comorbidities, and the elderly, are at greater risk of contracting infections and their complications. Community acquired respiratory infections due to viruses, pneumococcus and other bacteria, affect both healthy and sick adults. There are vaccines that the pulmonologist must know and prescribe. The target strains of the influenza vaccine are defined by the WHO for the Southern hemisphere considering

those involved in the previous influenza season in the Northern hemisphere. Its effectiveness depends on virulence, concordance between circulating and vaccine strains, and population coverage. The anti-pneumococcal polysaccharide vaccine available since 1983 is being replaced by more effective conjugate vaccines to prevent infections related to serotypes present in them. Immunization against SARS-CoV-2 reduced the contagion, severity, and lethality of COVID-19. The acellular vaccine against *Bordetella pertussis* for adults is present for specific situations in the adult calendar; vaccinating them strengthens the control of childhood contagion. The double (diphtheria + tetanus), and triple (double + pertussis) bacterial vaccines, and the vaccines against measles, chickenpox, rubella, human papillomavirus, *Haemophilus influenzae*, meningococcus, herpes zoster, Argentine hemorrhagic fever and yellow fever, are of a more limited use. Soon we will have new vaccines such as the one recently approved by the FDA against respiratory syncytial virus. Through a consensus of experts in respiratory infections, we review the new evidence regarding the immunization of adults who consult a pulmonologist, and thus update the recommendations on vaccination made eight years ago.

Key words: immunization, influenza, pneumococcus, virus, COVID-19, vaccines.

Puntos Clave Conocimiento actual

- Los fumadores, los ancianos y los enfermos crónicos son propensos a infecciones pulmonares graves. Las vacunas reducen el riesgo de infecciones graves., La inmunización contra COVID-19 redujo significativamente transmisión y gravedad. Hay nuevas vacunas en el horizonte.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- La COVID-19 hizo que los enfermos respiratorios tomaran conciencia de la importancia de la inmunización. El neumólogo prescribe vacunas y debe estar al tanto de las indicaciones y las particularidades de las vacunas clásicas y las nuevas para asesorar y aconsejar al respecto a quienes con él se atienden.

El neumólogo destina parte de su tiempo en la consulta revisando la historia vacunal de sus pacientes. En 2015 la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) decidió elaborar recomendaciones de vacunación en adultos con enfermedades respiratorias¹. En los últimos decenios creció la expectativa de vida y la edad poblacional, y aumentó el porcentaje de pacientes con comorbilidades, mayores de 65 años. Este grupo representaba entre el 10 y el 19% de la población en 2015, y se espera que crezca hasta duplicarse en 2050². En los años transcurridos desde la publicación de nuestra recomendación emergió la pandemia de COVID-19, que trajo importantes avances en la elaboración de vacunas impactando de manera notable en la conciencia sobre la necesidad de esta práctica, y en la percepción de su impacto para la prevención de enfermedades y sus consecuencias de morbimortalidad³.

La aparición de SARS-CoV-2 como patógeno principal de las infecciones respiratorias en los últimos tres años ha mostrado las debilidades y fortalezas de los programas de vacunación, lo que junto con las nuevas vacunas aprobadas en el mundo durante los últimos años, nos llevó a revisar mediante un consenso de expertos nuestros puntos de vista¹, actualizando las recomendaciones sobre vacunación contra influenza (VAG), neumococo (VAN), COVID-19 (VAC), *Bordetella pertussis* (VBP), herpes zoster (VHZ) y virus sincicial respiratorio (VSR).

Antecedentes

El Ministerio de Salud (MSAL) definió un calendario nacional compuesto por 17 vacunas indicadas en los niños desde el nacimiento con indicación del número de dosis, momento en que deben aplicarse, refuerzos, y la descripción de algunos esquemas especiales⁴. También precisa distintas indicaciones de vacunas en algunos grupos poblacionales de riesgo como embarazadas, puérperas y personal de salud. Para otros menores de 65 años y sin comorbilidades, se mencionan la vacuna para hepatitis B y la doble bacteriana. Para embarazadas, puérperas y personal de salud se indican las mismas vacunas agregando las dosis necesarias de triple bacteriana y triple viral. En mayores de 65 años o menores de esa edad, con comorbilidades, enfermedades respiratorias y fumadores con ries-

go aumentado de padecer infecciones pulmonares virales y bacterianas y sus consecuencias, se incluyen las vacunas antigripales y anti-neumocócicas además de las ya mencionadas⁴.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) afecta a más del 1% de las personas cada año⁵. Los posibles patógenos incluyen a virus, bacterias comunes, bacterias intracelulares o atípicas, hongos y protozoarios⁶. Las infecciones por algunos de estos patógenos pueden prevenirse mediante la inmunización⁷. Por ello, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de EE.UU. recomiendan la vacunación durante toda la vida para proporcionar inmunidad. Sin embargo, las tasas de vacunación en adultos en todo el mundo son bajas⁸.

A principios del siglo XX la causa principal de muerte eran las infecciones pulmonares agudas (caracterizadas como influenza y neumonía). Los avances de la medicina mejoraron la expectativa de vida hasta cerca de los 80 años y aunque las infecciones pulmonares quedaron relegadas como causa general de muerte, tras las enfermedades cardiovasculares, los tumores malignos, las injurias no-intencionales y las enfermedades respiratorias crónicas, durante 2020 y 2021 la COVID-19 resultó ser la primera causa de letalidad en muchos países, volviendo a poner a las infecciones en primer plano⁹.

Vacunas

Vacunación antigripal

La influenza produce epidemias anuales típicamente en temporada invernal (entre abril y octubre en el hemisferio sur y entre octubre y abril en el hemisferio norte). Estas epidemias tienen un grado variable de gravedad. Se caracteriza por un cuadro agudo, con o sin fiebre, con síntomas generales y respiratorios que suele mejorar en 7 a 10 días. Ocasionalmente, particularmente en mayores de 65 años, y en personas con afecciones cardiovasculares y respiratorias crónicas, enfermedades metabólicas, insuficiencia renal, hemoglobinopatías e inmunosupresión (incluyendo HIV +), internaciones o incluso producir un desenlace fatal¹⁰. Por ello, el Calendario Nacional de Vacunación del MSAL recomienda la vacuna para influenza a partir de los 6 meses

de edad sin límite máximo de edad en las personas con mayor riesgo de complicaciones, del personal de salud, los convivientes de pacientes inmunodeprimidos y las personas que trabajan en contacto con aves vivas¹⁰. El MSAL en 2014 indicaba: “En los pacientes mayores de 65 años no se requerirá orden médica para recibir la vacuna antigripal”, en un intento de reducir los obstáculos para lograr buenos niveles de vacunación. Es necesaria la revacunación anual a raíz de la caída en los títulos de anticuerpos y la pérdida de eficacia vacunal a partir de los cambios radicales (*shift*) antigénicos en los componentes de hemaglutinina (H) o neuraminidasa (N), y o de cambios menores (*drift*) antigénicos en la estructura de estas proteínas que experimenta periódicamente el virus^{11, 12}.

Los CDC en EE.UU. en 2010 (luego de la pandemia de H1N1), simplificaron la recomendación a “Todas las personas mayores de 6 meses en los EE.UU. deben vacunarse contra la influenza cada temporada, con raras excepciones”¹³, aclarando que si la provisión de vacunas fuera limitada deberá priorizarse a las personas con riesgo aumentado. Esta limitación de cobertura para casos de escasez se asemeja a la recomendación habitual en Argentina.

Los virus A y B causan epidemias en humanos. El tipo A se divide en distintos subtipos basados en sus proteínas de superficie H y N. Los dos subtipos de Influenza A que circulan al momento actual son A(H1N1) y A(H3N2). Los virus de Influenza B se clasifican en los dos linajes actualmente circulantes: B/Victoria y B/Yamagata. Errores en la polimerasa dependiente de ARN en coinfecciones entre humanos y otras especies originan modificaciones en los virus favoreciendo la circulación de esta variante en un nuevo huésped¹⁴.

Se dispone de la vacuna trivalente (dos subtipos de virus A y un linaje de virus B). En Argentina está disponible la trivalente inactivada (TIV) orientada a las cepas patrón recomendadas por la OMS para el período en cuestión¹⁰. Existen vacunas con adyuvante (aTIV) para mejorar la protección en mayores de 65 años que utilizan el adyuvante registrado MF59, una emulsión de aceite en agua que mejora la tolerabilidad¹⁵. Esta vacuna conduce a una respuesta inmune mejo-

rada, además produce ahorro de antígeno, protección cruzada contra cepas que han mutado (*drifted*), y mayor inmunogenicidad en los sujetos expuestos. En Argentina, esta vacuna forma parte del Calendario Nacional de Inmunizaciones desde la temporada 2021, respaldada por un estudio de costo-efectividad publicado en 2020^{16, 17}. Por último, se dispondrá en Argentina de la vacuna contra influenza de alta dosis, recientemente aprobada por ANMAT¹⁸. Mientras la mayoría de las vacunas contienen 15 µg de cada antígeno de H, la vacuna de alta dosis contiene 60 µg de cada antígeno¹⁹. Un estudio mostró una reducción del 49% en el riesgo de muerte asociado a la vacuna de alta dosis y una reducción del 64% en la hospitalización por influenza o neumonía comparado con la dosis estándar en adultos mayores²⁰. La mayoría de las vacunas inactivadas contra influenza se fabrican utilizando el cultivo de virus en huevos embrionados. Sin embargo, para mejorar la efectividad de la vacuna se ha desarrollado una vacuna en cultivo celular que utiliza células MDCK (Madin-Darby Canine Kidney Epithelial Cells) para el desarrollo de los virus de influenza. Esta línea celular de crecimiento continuo soporta altas cargas virales y es aplicable a la producción a gran escala, puede aumentar su producción en forma rápida cubriendo la demanda de vacuna, no utiliza antibióticos ni preservantes en la producción²¹ y permite un desarrollo de distintas cepas virales²². La principal ventaja de esta plataforma es que se elimina el proceso de reordenamiento genético que se observa en el desarrollo de vacunas en huevos embrionados que puede llevar a un aumento de riesgo de *mismatch* (discordancia)²³.

En 2013, se dispuso de la primera vacuna tetravalente (QIVe) (dos subtipos de virus A y dos linajes de virus B)²⁴, con un buen perfil de seguridad. La inclusión de un segundo linaje B proporciona una respuesta inmune superior para el subtipo adicional, sin reducir la respuesta inmunitaria ni afectar negativamente el perfil de tolerancia y seguridad. La vacuna tetravalente tiene el potencial de reducir aún más la morbilidad y mortalidad relacionadas con la influenza más allá de lo logrado con las vacunas trivalentes²⁵.

Los pacientes que se atienden con el neumólogo suelen tener alto riesgo de complicaciones a partir de influenza grave²⁶. La vacuna

antigripal en adultos se recomienda en mayores de 65 años y en los menores de 65 años con enfermedad pulmonar crónica o cardiovascular, renal, hepática, neurológica, trastornos metabólicos incluyendo diabetes, hemoglobinopatías e inmunosupresión (incluyendo HIV +) lo cual abarca a una amplia mayoría de los pacientes que se atienden con un neumólogo.

En Argentina, el pico de actividad de influenza es durante los meses de invierno, mientras que en regiones tropicales ocurre a lo largo del año, especialmente en temporada de lluvias²⁵. Un análisis en base a estudios de estacionalidad de influenza realizados por los CDC y la OMS concluyó que la temporada de influenza en la mayoría de países de América del Sur es entre abril y junio²⁷.

La efectividad de la vacuna es calculada anualmente por los CDC²⁸. En la Figura 1 puede observarse la efectividad de la VAG medida durante 16 de las últimas 17 temporadas de influenza en el hemisferio norte (no se midió en 2020-2021 por la baja circulación viral debida al aislamiento riguroso durante la pandemia). Si bien llama la atención la modesta efectividad de las vacunas contra la influenza actualmente disponibles, la vacuna puede prevenir complicaciones graves de influenza, reduciendo un 26% la internación en terapia intensiva y la mortalidad en adultos con influenza asociada a ingreso hospitalario un 31%²⁹. En la Tabla 1 se resume el esquema y dosis de vacunación antigripal.

Vacunación antineumocócica

Antes de 1945, la neumonía en adultos era causada en más del 90% de los casos por *Streptococcus pneumoniae*. A partir de 1950, la proporción de neumonías causadas por este organismo comenzó a disminuir. En la actualidad, neumococo se aísla en menos del 10%-15% de los casos, siendo esta proporción más alta en Europa, se estima que debido a diferencias en las prácticas de vacunación y el hábito de fumar. Otros patógenos como bacilos gramnegativos, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Legionella* son identificados en un rango del 2% al 5% de los pacientes hospitalizados por neumonía. Los virus se encuentran en el 25% de los pacientes, y aproximadamente un tercio de ellos presentan coinfección bacteriana. Es importante destacar

Figura 1 | Estimación del porcentaje de efectividad de la vacuna antigripal estacional de influenza 2004-05 a 2019-20. (El período 2020-21 no fue considerado por la baja circulación de influenza observada durante la pandemia)⁴

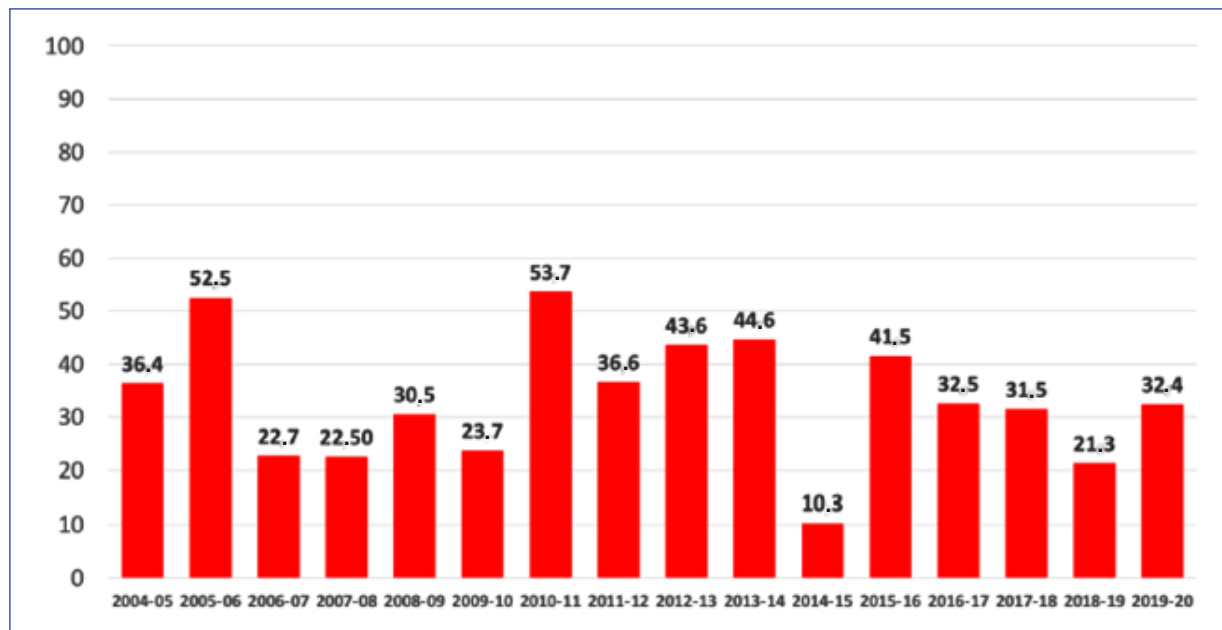


Tabla 1 | Resumen de esquema y dosis de vacuna antigripal

Vac Influenza	TIV	aTIV	QIVc	QIVe	QIVhd
Niños	6-35 meses	NO	> 6 meses	> 6 meses	NO
Adultos	SÍ	> 65 años	SÍ	SÍ	> 65 años
Dosis anual Niño (mL)	0.25	–	0.50	0.50	–
Dosis anual Adulto (mL)	0.50	0.50	0.50	0.50	0.7
Via	SC o IM	IM	IM	SC o IM	IM o SC

TIV: vacuna trivalente inactivada; aTIV: vacuna trivalente inactivada con adyuvante; QIVc: vacuna tetravalente inactivada celular; QIVe: vacuna tetravalente inactivada QIVhd: vacuna tetravalente inactivada alta dosis

que en más del 50% de los casos, los estudios recientes no han logrado identificar el organismo causante, lo cual sigue siendo el principal desafío para comprender las infecciones respiratorias bajas³⁰.

El Calendario de Vacunación 2023 en Argentina no precisa las indicaciones sobre la vacuna antineumocócica (VAN), solo recomienda en el adulto el uso del esquema secuencial. En el documento “Lineamientos Técnicos y Manual del Vacunador de la Vacunación contra Neumococo, Estrategia Técnica 2017-2018”³¹, el MSAL indica que debe aplicarse la VAN en adultos que inte-

gran grupos de alto riesgo de padecer enfermedad invasiva incluyendo: anemia drepanocítica, cardiopatía congénita, enfermedades pulmonares crónicas, diabetes mellitus, hepatopatía crónica, fístula de líquido cefalorraquídeo, asplenia funcional o anatómica, implante coclear, infección por HIV, leucemias, linfomas Hodgkin y no-Hodgkin, mieloma múltiple, otras neoplasias, falla renal crónica, síndrome nefrótico, tratamientos con quimioterapia o corticoides, trasplantes de órganos. En otro punto respecto de la revacunación afirma que se puede revacunar una vez con la vacuna polisacárida de

23 serotipos (VPN23) a personas con alto riesgo de padecer enfermedad invasiva como asplenia funcional o anatómica, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, infección por HIV, trasplante, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, otras neoplasias y tratamiento inmunosupresor. Afirma además que las embarazadas de grupo de riesgo que no recibieron previamente VAN, pueden recibirla a partir de la semana 16 de gestación. Es recomendable aprovechar la oportunidad de la VAG anual para aplicar la vacuna VAN si correspondiere. Los mayores de 65 años no requieren orden médica para vacunarse³².

En un documento de consenso de expertos de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) y de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), se concluyó que el consumo de tabaco es un factor de riesgo muy significativo para el desarrollo de enfermedad neumocócica en sus formas clínicas de NAC y enfermedad neumocócica invasiva (ENI)³³.

En nuestro medio disponemos de la VPN23 (con los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, and 33F) y de la vacuna conjugada de 13 serotipos (VCN13) (con los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F), conjugados con la proteína transportadora CMR 197. La VCN13 fue aprobada por ANMAT para mayores de 50 años en 2012 basada en su inmunogenicidad superior para 10 de los 12 serotipos vacunales que comparten³⁴. Las vacunas antineumocócicas son administradas en forma secuencial, (VCN13 seguida de la VPN23) según la recomendación del comité de consulta sobre prácticas de inmunización de EE. UU., *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, para mayores de 18 años con factores de riesgo, incluyendo candidatos y receptores de trasplante de células hematopoyéticas. En 2014, el ACIP comenzó a recomendar la VCN13 para adultos ≥ 65 años de edad³⁵.

En 2015 Bonten y col. publicaron un estudio controlado con placebo, doble ciego aleatorizado que demostró contundentemente en los individuos vacunados que una dosis única de VCN13 resulta en un 45.6% menos de primer episodio de NAC debida a alguno de los serotipos presentes en la vacuna ($p < 0.001$); un 45.0% menos de episodios de NAC no bacteriémica/no invasiva debida a un serotipo presente en la vacuna

($p = 0.007$) y un 75.0% menos de primer episodio de ENI ($p < 0.001$)³⁶. Dunne y col. en una revisión narrativa compararon la efectividad de las vacunas VPN23 y VCN13 en las mismas poblaciones de adultos, encontrando una efectividad que varía entre 10 y 11% para VPN23, entre 40 y 79% para la VCN13, y 39 a 83% para la vacunación secuencial VCN13/VPN23³⁷. La efectividad de la vacuna contra la infección del tracto respiratorio inferior de cualquier etiología varía entre 8 y 3% para VPN23 y entre 9 y 12% para VCN13. Estos datos confirman la mejor eficacia de la vacuna conjugada para prevenir la infección pulmonar en adultos. La última novedad es la vacuna conjugada de 20 serotipos (VCN20), que está indicada para la inmunización activa para la prevención de la neumonía y enfermedades invasivas causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae* en adultos mayores de 18 años. La VCN20 aprobada por la *Food and Drugs Administration (FDA)* en 2021, por la *European Medicines Agency (EMA)* en 2022 y por la ANMAT a mediados de 2023, agrega 7 serotipos a la 13 valente, lo cual significa una simplificación de los esquemas de vacunación en un futuro cercano^{38,39}.

La vacunación para neumococo en adultos recomendada en inmunocompetentes en Argentina es la administración secuencial de VCN13 seguida a los 12 meses de la VPN23. La VPN23 requiere una 2ª dosis luego de la edad de 65 años (5 años luego de la primera dosis). En inmunocomprometidos la administración secuencial de VCN13 debe estar seguida por al menos 8 semanas de la VPN23³¹. En esplenectomizados, portadores de anemia drepanocítica o que tienen fístula de líquido cefalorraquídeo se recomienda una segunda dosis de VPN23 a los 5 años de la primera y en estos casos eventualmente una 3ª dosis luego de los 65 años de edad⁴⁰ (Fig. 2). La vacunación usando la VCN20 sugiere un esquema muy simple (Fig. 3).

Vacunas COVID-19

En noviembre de 2019 se reportó la aparición en China de un nuevo coronavirus capaz de causar infección respiratoria grave, que la OMS declaró como pandemia en marzo de 2020. A principios de 2020 se logró secuenciarlo, lo que

Figura 2 | Esquema de vacunación secuencial en adultos con las vacunas 13-conjugada (VCN13) y 23-polisacárida (VPN23) según edad mayor o menor de 65 años, el hábito de fumar, presencia de comorbilidades y de inmunocompromiso. Es preferible aplicar VCN13 en primer lugar y esperar al menos 1 año hasta la administración de la otra vacuna (salvo en inmunocomprometidos, en cuyo caso se deja pasar al menos 8 semanas). En casos de implante coclear o fistula de LCR, si fuera alto el riesgo de infección, podría también darse la vacuna secuencial a las 8 semanas. En inmunocomprometidos se recomienda dar una 2ª. dosis de VPN23 a los 5 años de la primera dosis aún antes de la edad de 65 años

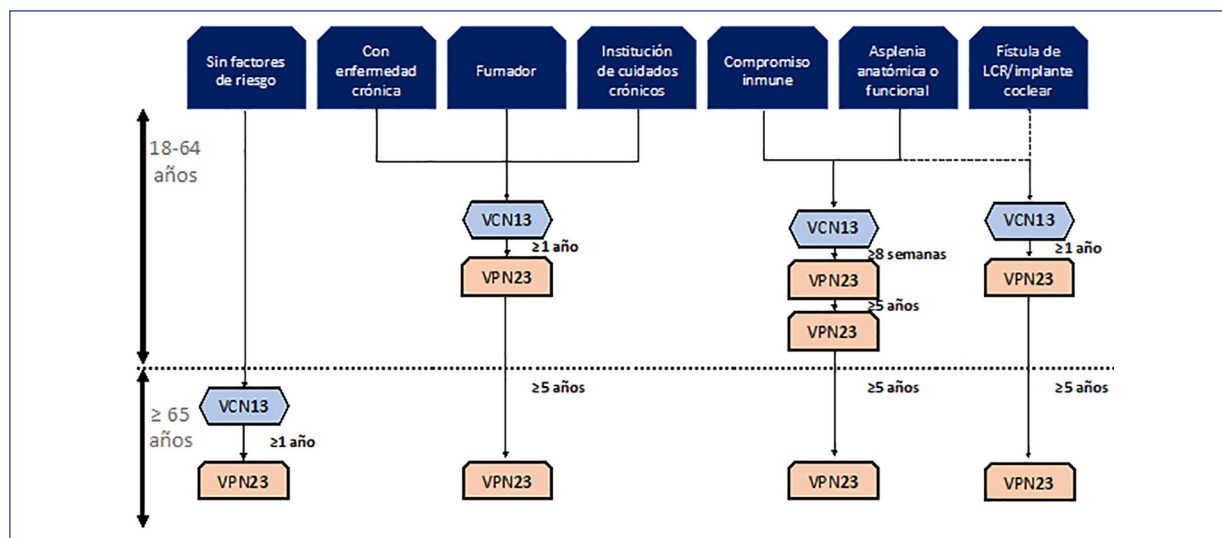
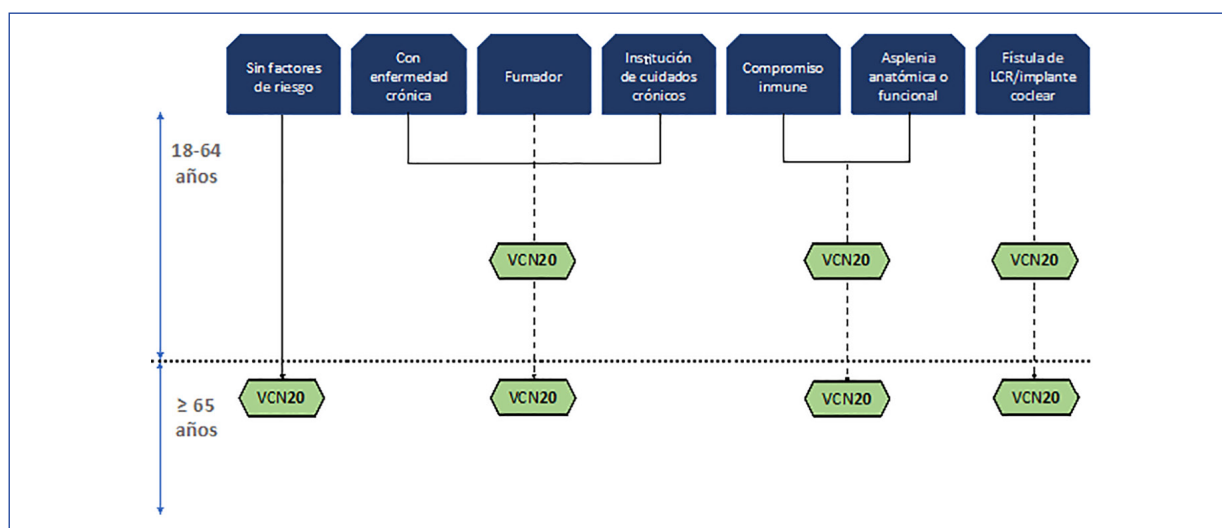


Figura 3 | Esquema de vacunación en adultos con las vacunas 20-conjugada (VCN20) según edad mayor o menor de 65 años, el hábito de fumar, presencia de comorbilidades y de inmunocompromiso. La mayor cobertura y mejor inmunogenicidad para las 7 cepas agregadas a la VCN13 sugiere el logro de una cobertura mejor a la lograda con la administración secuencial de VCN-13 seguida de VPN23 además de la simplicidad del proceso



permitió el desarrollo y producción de vacunas basadas en vectores virales y en plataformas de ARN mensajero. Estas vacunas han demostrado ser altamente efectivas contra formas graves de la enfermedad en ensayos clínicos y de vida real, y tanto en adultos como en población gestante, pediátrica y adolescente^{2,41}. Se estima que

las vacunas evitaron la muerte de 19 millones de personas en el primer año de su utilización⁴². Los esquemas completos de vacunación confieren protección de entre el 88% y 55% según la vacuna y la variante considerada, alcanzando la mayor efectividad para la variante Alfa y la menor para Ómicron⁴³. En Argentina, la vacuna-

ción con las vacunas inicialmente disponibles (Sputnik V, ChadOx1 y BBBIBP-CorV) se asoció a disminuciones significativas de infección y mortalidad^{44,45}. La evidencia relevada por revisiones sistemáticas sugiere que las vacunas basadas en plataforma ARNm se asocian a mayor protección contra enfermedad sintomática⁴⁶. Estudios observacionales sugieren disminución del riesgo de aparición de síntomas del síndrome conocido como *long COVID* (COVID prolongado) entre vacunados⁴⁷. También se observó que los esquemas heterólogos conferían protección y se llegó a usar esos esquemas para variantes de mayor contagiosidad⁴⁸. En noviembre de 2021 se identificó la variante Ómicron ante la cual las vacunas exhibían menos capacidad neutralizante y la inmunidad decaía más rápidamente⁴⁹. La aplicación de dosis de refuerzo, demostró la efectividad adicional de una tercera dosis y de una cuarta dosis sobre la tercera, principalmente en mayores de 60 años^{50, 51}. Se aprecia reducción de la efectividad contra infecciones del 47% a los 280 días, y una efectividad del 75% a los 112 días, para prevenir internaciones y muerte⁵². En Argentina en mayo de 2023 la mayoría de las personas de 50 años o más no habían recibido una dosis de refuerzo en los últimos 6 meses⁵³.

En 2022 se introdujeron vacunas bivalentes orientadas simultáneamente contra la variante ancestral y la nueva sub-variante^{54,55}. Los refuerzos bivalentes aportaron una efectividad adicional a las dosis del esquema inicial, del 50% para personas entre 50 y 64 años que habían recibido dos dosis previamente. En contraste, la efectividad adicional fue de 22% para mayores de 65 que habían recibido más de dos dosis⁵⁶. La explicación de esta menor efectividad comparativa de las vacunas bivalentes sería el *imprinting* (impronta genética) fenómeno por el que la respuesta inmunológica se configura principalmente contra los antígenos de las variantes originales de las primeras vacunas sin lograrse una respuesta igual de eficiente ante otros antígenos⁵⁷.

La inmunidad más robusta se alcanza cuando se combinan la inmunidad adquirida por vacunación y la natural por infección, situación muy frecuente por la alta prevalencia de infección en la comunidad⁵⁸. El MSAL al momento de la escritura de este documento recomienda que quie-

nes se encuentren dentro de grupos de riesgo de desarrollar formas graves (mayores de 50 años, inmunocomprometidos y personas gestantes) reciban una dosis de refuerzo si han transcurrido 6 meses desde la última dosis aplicada, independientemente de la cantidad de refuerzos recibidos previamente y respetando el intervalo mínimo de 4 meses desde la última dosis. Los menores de 50 años con comorbilidades y aquellos con mayor riesgo de exposición (personal de salud) y función estratégica se incluyen en el grupo de “riesgo medio” de experimentar enfermedad grave o muerte por infección por COVID-19. La recomendación para este grupo es que reciban un nuevo refuerzo a los 6 meses de la última dosis aplicada, y posteriormente un refuerzo anual (impronta genética).

Los menores de 50 años sin comorbilidades tienen disponible la vacunación de refuerzo contra la COVID-19 y se recomienda que su aplicación sea anual⁵³.

Los efectos adversos de la vacunación más frecuentes son reacciones locales leves⁵⁹. Los efectos adversos más serios han sido la aparición de trombosis (principalmente asociado con la vacuna ChadOx1) y la de miocarditis (vinculados a las vacunas de plataforma ARNm). Aumentos modestos de riesgo de eventos hematológicos y vasculares tras la vacunación, este riesgo es mucho mayor y prolongado para la infección por el virus^{60,61}. Las miocarditis se registran en 1.08 casos por cada 100 000 personas vacunadas, y son graves en uno de cada 5 eventos⁶². Es más frecuente la miocarditis por la infección por SARS-CoV-2 que por la vacunación, la relación riesgo/beneficio resulta altamente favorable a la vacunación⁶³.

Vacunas contra pertussis

La tos ferina también llamada coqueluche, es causada por la bacteria *Bordetella pertussis*. Se caracteriza por tres fases: catarral, paroxística y de convalecencia⁶⁴. Durante la fase catarral, los infectados experimentan coriza, tos ocasional leve y fiebre baja. La fase paroxística se caracteriza por tos espasmódica, vómitos post-tos y sibilancias inspiratorias. Los síntomas mejoran lentamente durante la fase de convalecencia, que generalmente dura de 7 a 10 días, pero puede durar meses. Los factores que afectan la

presentación clínica de la tos ferina incluyen la edad, el nivel de inmunidad, el historial de vacunación y el uso de antibióticos al comienzo de la enfermedad⁶⁵.

El MSAL recomienda esta vacuna junto con otras vacunas para bebés y niños pequeños. En adultos menores de 65 años no se recomienda la vacuna acelular junto con la vacuna antitetánica y antidiftérica (dTpa). Durante el embarazo se indica una dosis de dTpa después de la semana 20, entre las semanas 27 y 36, aun cuando hubieran recibido previamente esta vacuna. Se sugiere que los adolescentes y adultos reciban una dosis de refuerzo de la vacuna Td (toxoides tetánico y diftérico) cada 10 años para garantizar una protección continua contra el tétanos y la difteria y reducir la transmisión de esta última⁶⁶. Para cubrir la infección por *B. pertussis* podría reemplazarse una de las dosis de la doble bacteriana por la dTpa.

Recientemente, las guías GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) recomiendan la vacunación con dTpa a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que no fueron vacunados en la adolescencia⁶⁷.

Vacuna contra herpes zóster

El herpes zóster (HZ) es una enfermedad neurológica producida por la reactivación de la infección primaria por el virus de la varicela-zóster (VZV). Esto resulta en la varicela, continuando con la residencia de por vida del genoma VZV en la raíz dorsal o nervio craneal de ganglios⁶⁸. La incidencia y gravedad del HZ aumentan con la edad. Más del 90% de pacientes mayores de 50 años en todo el mundo han sido infectados con VZV y por ende, están en riesgo de desarrollar HZ, con una incidencia de aproximadamente entre 2-4,6 personas por cada 1000 personas al año⁶⁹. La incidencia aumenta en adultos mayores de 80 años, llegando a valores entre 10 y 12,8 casos por cada 1000 personas-año⁷⁰. Ello implica que una de cada tres personas entre 50 y 90 años sufrirá algún episodio de HZ⁷¹. La inmunidad al HZ, que se adquiere por primera vez de manera innata (primoinfección) en niños y adultos jóvenes cuando adquieren varicela y puede mantenerse en forma intrínseca, es decir en respuesta subclínica a la reactivación de VZV o por refuerzo extrínseco, de

forma asintomática por exposición al VZV en la comunidad⁷². El riesgo de HZ aumenta en personas de 50 años o más debido a los efectos de la inmuno-senescencia o a cualquier edad por inmunosupresión debido a enfermedades como el HIV, diabetes mellitus, EPOC, insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, entre otras y/o por tratamientos inmunosupresores como los tratamientos quimioterápicos en la población oncológica, trasplantes, enfermedades reumatológicas o enfermedades del intersticio pulmonar⁷³. El HZ presenta múltiples complicaciones siendo la neuralgia post-herpética (10-15%) la más frecuente, se caracteriza por dolor crónico radicular que puede prolongarse mucho tiempo después de la erupción vesicular, llegando a ser incapacitante y muy difícil de tratar. La neuralgia post-herpética afecta a entre el 5% y el 30% de las personas que desarrollan HZ, más frecuente en las personas mayores de 60 años⁷⁴. Si afecta la región ocular, puede complicarse con queratitis, conjuntivitis e incluso glaucoma que pueden cicatrizar y dejar lesiones graves como distintos grados de ceguera. En inmunosuprimidos puede haber complicaciones graves como el HZ diseminado, mielitis, encefalitis y/o parálisis de nervios craneales⁷⁵. La vacuna a virus vivo atenuado contra el HZ que contiene la cepa Oka VZV ha demostrado una eficacia del 51.3% en la prevención del HZ y un 66.5% de eficacia en la reducción de la neuralgia post-herpética en personas de 60 años o más. Su eficacia disminuye con la edad, de 69.8% en adultos de entre 50 y 59 años a un 37.6% en aquellos de 70 años o más y está contraindicada en personas con inmunosupresión⁷⁰. Desde 2015 la FDA recomienda la nueva vacuna recombinante que contiene como antígeno, una glicoproteína llamada gE (fragmento del VZV) más el adyuvante AS 01B para despertar la respuesta inmune. Dos dosis separadas por 2-6 meses, tienen una eficacia del 97.2% en reducir el riesgo de HZ en adultos de 50 años o más⁶⁹, manteniendo un 87.9% para prevención de HZ luego de 4 años de haber recibido dos dosis⁷¹. Pacientes con Asma y EPOC tienen un mayor riesgo de herpes zóster (HZ) y neuralgia post-herpética, especialmente cuando se usan tratamientos inmunosupresores. En particular, se observó un aumento del 21% y 53% en el riesgo de neuralgia post-herpética en pacientes con

Asma y EPOC, respectivamente. Además, los pacientes con EPOC tienen 2.6 veces más probabilidades de ser hospitalizados debido a HZ⁷³.

Vacuna contra virus sincicial respiratorio

El VSR es una causa frecuente de infecciones del tracto respiratorio, que puede causar enfermedad grave, es común en lactantes y adultos mayores. En EE. UU. durante el invierno se estima que hay entre 700 000 y 2 000 000 de casos de VSR, las infecciones en adultos mayores representan aproximadamente 177 000 hospitalizaciones y 14 000 muertes anuales⁷⁶. En Argentina hay alrededor de 7 000 000 de adultos mayores de 65 años, un 0.2% (14 000 personas) van a padecer una infección grave por VSR⁷⁷. Las neumonías, exacerbaciones de EPOC o asma son causa de internación en pacientes con una infección grave por VSR. Además, un 10% de estos pacientes va a fallecer como consecuencia de esta infección⁷⁸. En muchos casos, los niños son la fuente de infección para los adultos mayores, mientras que en otros, los niños se contagian de los adultos mayores. Recientemente la FDA aprobó una vacuna contra el VSR para adultos. La eficacia de esta vacuna fue del 94.1% [Intervalo de Confianza (IC) del 95%, 62.4 a 99.9] frente a la enfermedad grave (neumonía) y del 71.7% (IC del 95 %, 56.2 a 82.3) frente al VSR que produce reagudización de enfermedad respiratoria relacionada⁷⁹. En Argentina esta vacuna aún no ha sido presentada ante la ANMAT y por ende, no se encuentra disponible aún.

Recomendaciones de vacunación en el adulto por el neumonólogo

Las vacunas previenen enfermedades y sus complicaciones a lo largo de la vida. Sin embargo, la cobertura de vacunación en adultos es baja en general y está lejos de alcanzar las metas establecidas. Entre las vacunas recomendadas para adultos, se destacan aquellas contra la influenza y el neumococo, que buscan prevenir complicaciones respiratorias y de otro tipo⁸⁰. En pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, como EPOC, asma y bronquitis crónica, estas vacunas son importantes. Recomendamos que, además de las indicaciones específicas del calendario de vacunación, se sigan las recomendaciones del MSAL y otros organismos para simplificar las in-

dicaciones de vacunación en adultos según las distintas edades, buscando de ampliar dichas indicaciones.

Indicaciones de vacunación en enfermedades específicas

Asma bronquial

El asma es una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por una inflamación persistente de los bronquios en la que diferentes tipos de células juegan un papel importante. Esta inflamación causa síntomas en personas susceptibles, con una obstrucción variable pero generalizada del flujo de aire, que revierte espontáneamente o con tratamiento. La inflamación también aumenta la hiperreactividad bronquial ante diversos estímulos. Los asmáticos se encuentran comprendidos entre las enfermedades pulmonares crónicas, reconocidas entre las indicaciones de VAG anual y COVID-19 según los lineamientos dispuestos por MSAL y la *Global Initiative for Asthma (GINA) 2022*^{9,81}. Los CDC a través de la agenda de inmunización 2030 (*Healthy People 2030*) plantea como principales objetivos reducir la morbilidad y mortalidad de enfermedades prevenibles mediante la vacunación, y para ello garantizar el acceso a vacunas nuevas y existentes a toda la población. En una revisión sistemática realizada por Boikos y col. se encontró una asociación positiva entre el asma y la ENI. Este hallazgo respalda la inclusión del asma como una enfermedad de alto riesgo que requiere la administración de inmunización contra el neumococo⁸². Por lo anteriormente citado, documentos de consenso de expertos, la guía española de manejo del asma (GEMA 5.3) y el CDC se recomienda la administración de VAN en pacientes con asma^{83,84}.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Es una enfermedad caracterizada por síntomas respiratorios crónicos debidos a anomalías en parénquima pulmonar que causan obstrucción de las vías aéreas⁶⁷. Las exacerbaciones son causadas por infecciones que aumentan la inflamación originando síntomas e impactando en la calidad de vida y la sobrevida. Las personas con EPOC tienen más frecuentemente NAC y menor sobrevida tras un episodio

de NAC⁸⁵. La EPOC tiene indicación de VAG anual y VAN mencionada en las guías GOLD, en la española GesEPOC y en la guía nacional de diagnóstico y tratamiento de la EPOC del MSAL^{67,86,87}. La VAG parece reducir la frecuencia de exacerbaciones y de necesidad de internaciones^{88,89}. Disminuye el número de infecciones por influenza y reduciría el riesgo de eventos cardíacos isquémicos^{90,91}. Evita las infecciones respiratorias agudas relacionadas con influenza en un 76%⁹². Las guías mencionadas recomiendan la VAN por ser la neumonía una comorbilidad reconocida por los CDC. La vacunación reduce el riesgo de NAC y de exacerbaciones^{93,94}.

Tabaquismo

Existe evidencia de estudios poblacionales de mayor riesgo de enfermedad tipo influenza (ETI) entre fumadores. Una encuesta realizada en 5943 sujetos en Gran Bretaña encontró que el tabaco era uno de los seis factores asociados a ETI en el análisis multivariable⁹⁵. El consumo de tabaco es, independientemente de la edad, la presencia de comorbilidades y el estado inmunario, indicación formal de vacunación VAG y VAN, aunque no existan otros factores de riesgo^{31,96,97}.

Otras enfermedades pulmonares crónicas

Las exacerbaciones agudas de enfermedades pulmonares crónicas suelen estar asociadas con patógenos virales y bacterianos. Estas exacerbaciones contribuyen al deterioro de la función pulmonar, a una mala calidad de vida y generan una carga adicional para individuos, familias, comunidades y el sector de la salud. Existen varias vacunas que ofrecen protección contra patógenos respiratorios (*S. pneumoniae*, *B. pertussis*, Influenza, VSR y SARS-CoV-2) que pueden desencadenar exacerbaciones, pero la evidencia que respalda su efectividad en la prevención de exacerbaciones de enfermedades pulmonares crónicas es limitada⁹⁸. La mayoría de las investigaciones se enfocan en la EPOC, el asma y la fibrosis quística. El papel de las vacunas existentes dirigidas a los patógenos asociados con las bronquiectasias no ha sido suficientemente estudiado y la evidencia de beneficio es limitada⁹⁹. A pesar de esto, debido al riesgo de complicaciones

como neumonía grave, ENI y hospitalización por influenza, se recomienda que los niños y adultos con bronquiectasias reciban las vacunas de acuerdo con el programa nacional de inmunización para grupos de alto riesgo⁵. También es importante considerar el papel de la inmunización materna durante el embarazo.

Recomendaciones de vacunación para el neumólogo

Teniendo en consideración los antecedentes y la edad, apoyados en la disponibilidad de las distintas vacunas, las recomendaciones del MSAL y las publicaciones recientes, la Sección Infecciones Pulmonares de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria formula las siguientes recomendaciones para el neumólogo respecto de la vacunación de adultos con enfermedades pulmonares:

Mayores de 18 años y menores de 65 años, sin antecedentes de enfermedad pulmonar y sin contacto cercano con personas con alto riesgo de complicaciones si se contagian de influenza:

Pueden recibir VAG anual, preferentemente tetravalente, aun cuando no tengan una indicación precisa. Interrogarlos acerca de su última vacunación con la vacuna dT que debe repetirse cada 10 años. Se recomienda que alguna de las dosis de vacuna dT a aplicarse a lo largo de la vida sea realizada con la vacuna dTpa si el paciente nunca se hubiera realizado vacunación con vacuna acelular para *pertussis*. Pueden recibir VAG esquema inicial y un refuerzo anual.

Mujeres que estén cursando un embarazo

VAG (está indicada durante cualquier trimestre del embarazo), vacuna dPTa (después de la 20ª semana de gestación en cada embarazo).

Mayores de 18 años y menores de 65 años, con antecedentes de enfermedad pulmonar o tabaquismo, u otras comorbilidades, o con contacto con pacientes de alto riesgo de sufrir complicaciones si contraen influenza:

VAG anual, preferentemente tetravalente, VAN según el esquema presente en la Figura 2. Interrogarlos acerca de su última vacunación con la vacuna dT que debe repetirse cada 10 años. Se recomienda que alguna de las dosis de vacuna dT a aplicarse a lo largo de la vida sea realizada con la vacuna dTpa si el paciente nun-

ca se hubiera realizado vacunación con vacuna acelular contra *pertussis*. Pueden recibir VAC esquema inicial con refuerzo cada 6 meses.

Mayores de 18 años y menores de 65 esplenectomizados o portadores de anemia drepanocítica o que tienen fístula de líquido cefalorraquídeo:

VAG anual, preferentemente tetravalente, VAN según el esquema presente en la Figura 2. Vacuna dT cada 10 años. Se recomienda que alguna de las dosis de vacuna dT a aplicarse a lo largo de la vida sea realizada con la vacuna dTpa si el paciente nunca se hubiera realizado vacunación con vacuna acelular para *pertussis* (Fig. 1). Pueden recibir VAC esquema inicial con refuerzos cada 6 meses.

Adultos de entre 50 y 65 años, sanos:

Solo tienen indicado específicamente en el calendario la aplicación de la vacuna doble dT cada 10 años a lo largo de la vida. Se recomienda que alguna de las dosis de dicha vacuna sea realizada con la vacuna dTpa. Tienen indicación de vacunación contra HZ. La vacuna recombinante se aplica en 2 dosis separadas por entre 2 y 6 meses.

Mayores de 65 años, con o sin comorbilidades

VAG anual, preferentemente tetravalente alta dosis o trivalente con adyuvante y VAN según el esquema presente en la Figura 2. Vacuna dT cada

10 años. Se recomienda que alguna de las dosis de vacuna dT a aplicarse a lo largo de la vida sea realizada con la vacuna dTpa si el paciente nunca se hubiera realizado vacunación con vacuna acelular para *pertussis*. Si no han sido vacunados aún contra el HZ tienen indicación de hacerlo. Pueden recibir VAC esquema inicial con refuerzos cada 6 meses.

Pacientes de cualquier edad internados en terapia intensiva con insuficiencia respiratoria o con insuficiencia cardíaca:

Vacuna contra el herpes zóster. VAG anual, preferentemente tetravalente, VAN según el esquema presente en la Figura 2. Vacuna dT cada 10 años. Se recomienda que alguna de las dosis de vacuna dT a aplicarse a lo largo de la vida sea realizada con la vacuna dTpa si el paciente nunca se hubiera realizado vacunación con vacuna acelular para *pertussis*. Si no han sido vacunados aún contra el HZ tienen indicación de hacerlo. Pueden recibir VAC esquema inicial y refuerzos cada 6 meses.

Las recomendaciones se resumen en la Tabla 2.

Conclusión

Las enfermedades respiratorias crónicas son un problema de salud creciente, especialmente en lo relacionado con el consumo de tabaco y

Tabla 2 | Resumen de recomendaciones de vacunación por el neumólogo

Población	VAG	VAN	dT	dTpa	VAC	VAH
18-64 años sin enfermedad pulmonar ni otras comorbilidades*, ni contacto cercano con personas de riesgo si contraen influenza	X1	X1	X2	X3	X4	
18-64 años con comorbilidades*, tabaquismo o contacto cercano con personas de riesgo si contraen influenza	X	X	X2	X3	X5	X7
Embarazadas	X			X6		
50-64 años sanos						X7
≥ 65 años con o sin comorbilidades*	X	X	X2	X4	X5	X7
Internación en Terapia Intensiva por enfermedad respiratoria o cardíaca	X	X	X2	X4	X5	

VAG: vacuna antigripal anual; VAN: vacuna anti-neumocócica; dT: refuerzo difteria-tétanos; dTpa: refuerzo difteria-tétanos, *pertussis* acelular; VAC: vacuna anti COVID-19; VAH: vacuna anti-Herpes Zoster

*Comorbilidades: enfermedad pulmonar, cardíaca, renal, hepática crónica, inmunosupresión congénita o adquirida, enfermedad neuromuscular que afecte el manejo de secreciones, obesidad mórbida (BMI > 40), residentes en lugares de internación crónica o geriátricos; grupos que pueden transmitir la enfermedad a personas de alto riesgo

1 Puede recibirse sin indicación precisa; 2 cada 10 años; 3 si nunca la recibió reemplazar una dosis de dT por dTpa; 4 esquema inicial y refuerzo anual; 5 esquema inicial y refuerzo cada 6 meses; 6 en embarazadas luego de la semana 20, 7 Esquema de dos dosis separadas por 2-6 meses

el envejecimiento de la población asociado a la constante actualización en las inmunizaciones y profilaxis en todos los individuos con y sin factores de riesgo. Esto se convierte en una paradoja derivada de los avances en la atención médica durante las últimas décadas.

En este escenario, el neumonólogo juega un papel fundamental como referente, en especial luego de la emergencia del COVID-19, donde muchas especialidades derivaban a la consulta por el especialista para consultar sobre las nuevas vacunas, coadministración con VAG y VAN y otras vacunas, tiempos entre dosis, entre otros interrogantes.

Además, el neumonólogo también se enfrenta a las consecuencias de la falta de prevención de infecciones respiratorias, como exacerbaciones de EPOC, de asma, NAC y otros trastornos infecciosos. Como resultado, el neumonólogo es el especialista que más prescribe e informa sobre vacunas como mejor método de prevención de infecciones en enfermedades crónicas.

Es objetivo de este comité redactor, promover la actualización constante de los neumonólogos de adultos para que estén preparados para desempeñar un papel directo como agentes en la recomendación de vacunas a sus pacientes.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido financiado parcialmente con un subsidio irrestricto aportado por los laboratorios Sanofi Pasteur y CLS Sequirus.

Conflictos de intereses: CML es médico consultor de Pfizer, desde 2012; ha participado en protocolos de ensayos clínicos como investigador, adjudicador, o miembro del *Drug safety monitoring board* para Bayer, Boehringer, GSK, Novartis y Pfizer; es disertante para Pfizer desde 2010. LP ha participado como disertante para GSK sobre enfermedades obstructivas en adultos y como consultor para Merck Sharp & Dohne. AVJ se ha desempeñado como consultor de Sanofi, GSK, Novartis y Pfizer. El resto de los autores no tienen conflicto de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Bibliografía

1. Luna CM, Rizzo O, Monteverde A, et al. Recomendaciones de vacunación en adultos con enfermedades respiratorias. Documento de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria para los neumonólogos. *Rev Am Med Resp* 2015; 4: 314-24.
2. Roser M, Ortiz-Ospina E, Ritchie H. Life expectancy. Our World in Data 2013. Publicado en línea: Our WorldIn Data.org. En; <https://ourworldindata.org/life-expectancy>; consultado agosto 2023.
3. Shi T, Robertson C, Sheikh A. Effectiveness, and safety of coronavirus disease 2019 vaccines. *Curr Opin Pulm Med* 2023; 29: 138-42.
4. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina. Calendario Nacional de Vacunación n.d. En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/calendario-nacional-de-vacunacion-2022>; consultado junio 2023.
5. Theilacker C, Sprenger R, Leverkus F, et al. Population-based incidence, and mortality of community-acquired pneumonia in Germany. *PLoS One* 2021; 16: e0253118.
6. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 2015; 373: 415-27.
7. Luna CM. Impact of vaccination on the epidemiology and prognosis of pneumonia. *Rev Esp Quimioter* 2022; 35 Suppl 1: 104-10.
8. Disease control and prevention C. vaccination coverage among adults in the United States, national health interview survey, 2019-2020. Centers for Disease Control and prevention. En: <https://www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/coverage/adultvaxview/pubs-resources/vaccination-coverage-adults-2021.html>; consultado junio 2023.
9. COVID-19 excess mortality collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet* 2022; 399: 1513-36.
10. Dirección de control de enfermedades inmunoprevenibles. Guía rápida vacunación antigripal. Ministerio de Salud de Argentina; 2023. En: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-02/Guia_Vacunacion_Antigripal_2023.pdf; consultado junio 2023.
11. Talledo M, Zumaeta K. Los virus Influenza y la nueva pandemia A/H1N1. *Rev Peru Biol* 2009; 16: 227-38.
12. Carascal MB, Pavon RDN, Rivera WL. Recent progress in recombinant influenza vaccine development toward heterosubtypic immune response. *Front Immunol* 2022; 13: 878943.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule for ages

- 19 years or older. U. S. Department of Health and Human Services; 2023. En: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>; consultado junio 2023.
14. A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum. *Bull World Health Organ* 1980; 58: 585-91.
 15. O'Hagan DT, Ott GS, De Gregorio E, et al. The mechanism of action of MF59 - an innately attractive adjuvant formulation. *Vaccine* 2012; 30: 4341-8.
 16. En: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2020-10-22_acta-conain.pdf, consultado agosto 2023.
 17. Scheduler EV. Vaccine schedules in all countries in the European Union. May 27. En: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu>; consultado junio 2023.
 18. Disposición ANMAT N° D1-2023-6038-APN-ANMAT#MS, 7 de agosto de 2023. En: <https://www.boletinoficial.gob.ar>; consultado junio 2023.
 19. obertson CA, Diaz Granados CA, Decker MD, Chit A, Mercer M, Greenberg DP. High-dose influenza vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15: 1495-505.
 20. ohansen ND, Modin D, Nealon J, et al. Feasibility of randomizing Danish citizens aged 65-79 years to high-dose quadrivalent influenza vaccine vs. standard-dose quadrivalent influenza vaccine in a pragmatic registry-based setting: rationale and design of the DANFLU-1 Trial. *Pilot Feasibility Stud* 2022; 8: 87.
 21. udsley JM, Tannock GA. The role of cell culture vaccines in the control of the next influenza pandemic. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 709-17.
 22. regersen J-P, Schmitt H-J, Trusheim H, Bröker M. Safety of MDCK cell culture-based influenza vaccines. *Future Microbiol* 2011; 6: 143-52.
 23. oroshenko A, Halperin SA. Trivalent MDCK cell culture-derived influenza vaccine Optaflu (Novartis Vaccines). *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 679-88.
 24. Liu X, Park J, Xia S, et al. Immunological non-inferiority and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine versus two trivalent inactivated influenza vaccines in China: Results from two studies. *Hum Vaccin Immunother* 2022; 18: 2132798.
 25. Varkey JB, Varkey AB, Varkey B. Prophylactic vaccinations in chronic obstructive pulmonary disease: current status. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 90-9.
 26. Gentile A, Paget J, Bellei N, et al. Influenza in Latin America: a report from the Global Influenza Initiative (GII). *Vaccine* 2019; 37: 2670-8.
 27. Hirve S, Newman LP, Paget J, et al. Influenza seasonality in the Tropics and Subtropics - When to vaccinate? *PLoS One* 2016; 11: e0153003.
 28. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Seasonal Flu Vaccine Effectiveness Studies n.d. En: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/effectiveness-studies.htm>; consultado junio 2023.
 29. Ferdinands JM, Thompson MG, Blanton L, Spencer S, Grant L, Fry AM. Does influenza vaccination attenuate the severity of breakthrough infections? A narrative review and recommendations for further research. *Vaccine* 2021; 39: 3678-95.
 30. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving understanding of the causes of pneumonia in adults, with special attention to the role of pneumococcus. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1736-44.
 31. DiCEI, Ministerio de Salud de la Nación: Lineamientos Vacunación contra el Neumococo – Adultos (2017-2018). En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-vacunacion-contra-el-neumococo-adultos>; consultado agosto 2023.
 32. Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Vacunación contra Neumococo. Lineamientos Técnicos. Manual del Vacunador. Ministerio de Salud de Argentina; 2018. En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-vacunacion-contra-el-neumococo-adultos>; consultado junio 2023.
 33. Jiménez Ruiz CA, Buljubasich D, Sansores R, et al. Documento de consenso SEPAR-ALAT sobre vacunación antineumocócica en fumadores. *Arch Bronconeumol* 2015; 51: 350-4.
 34. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2013; 31: 3585-93.
 35. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 822-5.
 36. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114-25.
 37. Dunne EM, Cilloniz C, von Mollendorf C, et al. Pneumococcal vaccination in adults: what can we learn from observational studies that evaluated PCV13 and PPV23 effectiveness in the same population? *Arch Bronconeumol* 2023; 59: 157-64.

38. Vaccines for Pneumococcal 2023. En: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/index.html>; consultado julio 2023.
39. 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: 390-8.
40. Comisión Nacional de Inmunizaciones. Lineamientos técnicos para la vacunación de personas inmunodeprimidas (huéspedes especiales). Ministerio de Salud de Argentina; 2014. En: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000499cnt-2014-04_lineamientos-huespedes-especiales.pdf; consultado junio 2023.
41. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2022; 114: 252-60.
42. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 1293-302.
43. Zeng B, Gao L, Zhou Q, Yu K, Sun F. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2022; 20: 200.
44. Macchia A, Ferrante D, Angeleri P, et al. Evaluation of a COVID-19 vaccine campaign and SARS-CoV-2 infection and mortality among adults aged 60 years and older in a middle-income Country. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2130800.
45. Rearte A, Castelli JM, Rearte R, et al. Effectiveness of rAd26-rAd5, ChAdOx1 nCoV-19, and BBIBP-CorV vaccines for risk of infection with SARS-CoV-2 and death due to COVID-19 in people older than 60 years in Argentina: a test-negative, case-control, and retrospective longitudinal study. *Lancet* 2022; 399: 1254-64.
46. Rotshild V, Hirsh-Racah B, Miskin I, Muszkat M, Matok I. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11: 22777.
47. 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.
48. Janssen C, Cachanado M, Ninove L, et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous and homologous mRNA-1273 and BNT162b2 vaccination: a multicenter non-inferiority randomized trial. *E Clinical Medicine* 2022; 48: 101444.
49. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; 27: 1205--11.
50. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against COVID-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021; 385: 1393-400.
51. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, et al. Fourth dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med* 2022; 386: 1603-14.
52. Wu N, Joyal-Desmarais K, Ribeiro PAB, et al. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 439-52.
53. Ministerio de Salud. Salud actualiza las recomendaciones para la vacunación de refuerzo contra COVID-19 y fomenta su aplicación para mantener una protección adecuada. Argentina.gob.ar 2023. En: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-actualiza-las-recomendaciones-para-la-vacunacion-de-refuerzo-contra-covid-19-y>; consultado junio 2023.
54. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, et al. A bivalent omicron-containing booster vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2022; 387: 1279-91.
55. Office of the Commissioner. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna, Pfizer-BioNTech Bivalent COVID-19 Vaccines for Use as a Booster Dose. US Food and Drug Administration n.d. En: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines-use>; consultado junio 2023.
56. Link-Gelles R, Ciesla AA, Fleming-Dutra KE, et al. Effectiveness of bivalent mRNA vaccines in preventing symptomatic SARS-CoV-2 infection - Increasing Community Access to testing program, United States, September-November 2022. *Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 1526-30.
57. Blankson JN. Bivalent COVID-19 vaccines: can the original antigenic sin be forgiven? *J Infect Dis* 2023; 227: 1221-3.
58. Stein C, Nassereldine H, Sorensen RJD, et al. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2023; 401: 833-42.
59. Kouhpayeh H, Ansari H. Adverse events following COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2022; 109: 108906.
60. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, et al. Risk of

- thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ* 2021; 374: n1931.
61. Kerr S, Joy M, Torabi F, et al. First dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccinations and cerebral venous sinus thrombosis: a pooled self-controlled case series study of 11.6 million individuals in England, Scotland, and Wales. *PLoS Med* 2022; 19: e1003927.
 62. Cho JY, Kim KH, Lee N, et al. COVID-19 vaccination-related myocarditis: a Korean nationwide study. *Eur Heart J* 2023; 44: 2234-43.
 63. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2022; 28: 410-22.
 64. Cherry JD. Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of pertussis in adults. *Clin Infect Dis* 1999; 28 Suppl 2: S112-7.
 65. Edwards KM, Decker MD. Acellular pertussis vaccines for infants. *N Engl J Med* 1996; 334: 391-2.
 66. Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2018; 67: 1-44.
 67. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 Report. GOLD; 2023. En: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2>; consultado junio 2023.
 68. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 9-20.
 69. Kim JH, Diaz-Decaro J, Jiang N, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine is efficacious and safe in Asian adults \geq 50 years of age: a sub-cohort analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17: 2050-7.
 70. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016; 375: 1019-32.
 71. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J, Orrico-Sánchez A. Herpes zoster risk and burden of disease in immunocompromised populations: a population-based study using health system integrated databases, 2009-2014. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 905.
 72. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008; 57: 1-30.
 73. Safonova E, Yawn BP, Welte T, Wang C. Risk factors for herpes zoster: should people with asthma or COPD be vaccinated? *Respir Res* 2023; 24: 35.
 74. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 2087-96.
 75. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014; 4: e004833.
 76. Branche AR, Saiman L, Walsh EE, et al. Change in functional status associated with respiratory syncytial virus infection in hospitalized older adults. *Influenza Other Respir Viruses* 2022; 16: 1151-60.
 77. Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. Ministerio de Salud de Argentina; 2019. En: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv479.pdf>; consultado junio 2023.
 78. CDC. Learn about Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV). Centers for Disease Control and Prevention 2023. En: <https://www.cdc.gov/rsv/index.html>; consultado junio 2023.
 79. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023; 388: 595-608.
 80. Roses M, Bonvehi PE. Vacunas en adultos. *Medicina (B Aires)* 79, 6/1: 552-8.
 81. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 1102-6.
 82. Boikos C, Quach C. Risk of invasive pneumococcal disease in children and adults with asthma: a systematic review. *Vaccine* 2013; 31: 4820-6.
 83. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O. Pneumococcal disease in adults: risk levels and vaccine recommendations. *Aten Primaria* 2017; 49: 111-7.
 84. Sánchez CA. GEMA 5.0: Guía española para el manejo del asma. 2020. En: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/327-gema>

- 5-0-guia-espanola-para-el-manejo-del-asma; consultado junio 2023.
85. Adamuz J, Viasus D, Jiménez-Martínez E, et al. Incidence, timing and risk factors associated with 1-year mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. *J Infect* 2014; 68: 534–41.
 86. Miratvitlles M, Calle M, Molina J, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol* 2022; 58: 69-81.
 87. Ministerio de Salud. Estrategia Nacional de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles. Guía de práctica clínica nacional de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 2016. En: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000707cnt-2017-08_guia-practica-clinica-epoc_guia-completa.pdf; consultado junio 2023.
 88. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD002733.
 89. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; 125: 2011–20.
 90. Martínez-Baz I, Casado I, Navascués A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and influenza vaccination effect in preventing outpatient and inpatient influenza cases. *Sci Rep* 2022; 12: 4862.
 91. Huang C-L, Nguyen PA, Kuo P-L, Iqbal U, Hsu Y-HE, Jian W-S. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed* 2013; 111: 507-11.
 92. Sehatzadeh S. Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based review. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012; 12: 1–64.
 93. Walters JA, Tang JNQ, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD001390.
 94. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11: CD001390.
 95. Adler AJ, Eames KTD, Funk S, Edmunds WJ. Incidence and risk factors for influenza-like-illness in the UK: online surveillance using Flusurvey. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 232.
 96. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68: 1069-75.
 97. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. Adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 109-17.
 98. O'Grady K-AF, Chang AB, Grimwood K. Vaccines for children and adults with chronic lung disease: efficacy against acute exacerbations. *Expert Rev Respir Med* 2014; 8: 43-55.
 99. O'Grady K-AF, Cripps AW, Grimwood K. Paediatric and adult bronchiectasis: vaccination in prevention and management. *Respirology* 2019; 24: 107-14.