



VACUNAS 2025



Magda Campins Martí
Fernando A. Moraga-Llop
Xavier Martínez Gómez

Cómo citar este libro:

Campins Martí M, Moraga-Llop FA, Martínez Gómez X, editores. Vacunas 2025. Madrid: Undergraf; 2025.

El contenido de esta obra refleja las opiniones, los criterios, las conclusiones o los hallazgos propios de los autores. Cualquier producto mencionado deberá ser utilizado de acuerdo con la ficha técnica del fabricante.

Vacunas 2025

Portada: Tramvia Blau (Tranvía Azul), Tibidabo, Barcelona.

Trabajo fotográfico de Ignacio Font Marfá.

ISBN: 978-84-09-77644-3

DL: M-22285-2025

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito de los titulares del Copyright.

© Copyright: Magda Campins Martí, Fernando A. Moraga-Llop y Xavier Martínez Gómez, 2025.

Impreso en España por Undergraf S.L.

Vacunas 2025

Autores

M. Pilar Arrazola Martínez

Servicio de Medicina Preventiva,
Hospital Universitario 12 de Octubre,
Universidad Complutense,
Madrid

Blanca Borrás Bermejo

Servicio de Medicina Preventiva
y Epidemiología,
Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Universitat Autònoma de Barcelona,
Barcelona

Magda Campins Martí

Medicina Preventiva y Salud Pública,
Universitat Autònoma de Barcelona,
Barcelona

Javier Díez Domingo

Área de Investigación en Vacunas,
FISABIO, Valencia

María Fernández Prada

Servicio de Medicina Preventiva y
Salud Pública,
Hospital Vital Álvarez Buylla,
Mieres, Asturias

Ángel Gil de Miguel

Cátedra de Medicina Preventiva
y Salud Pública,
Universidad Rey Juan Carlos,
Madrid

Fernando González Romo

Servicio de Microbiología Clínica,
Hospital Clínico San Carlos, Madrid
Facultad de Medicina,
Universidad Complutense,
Madrid

Antonio Iofrío de Arce

Pediatra, Centro de Salud El Ranero,
Murcia
Comité Asesor de Vacunas
e Inmunizaciones de la
Asociación Española de Pediatría

Rosa M. López-Gigosos

Departamento de Medicina
Preventiva y Salud Pública,
Facultad de Medicina,
Universidad de Málaga, Málaga

Josep Marès Bermúdez

Institut Pediàtric Marès-Riera,
Blanes, Girona

Carlos Martín Montañés

Cátedra de Microbiología,
Facultad de Medicina,
Universidad de Zaragoza,
Zaragoza
CIBER de Enfermedades
Respiratorias (CIBERES), España

Xavier Martínez Gómez

Servicio de Medicina Preventiva
y Epidemiología,
Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Universitat Autònoma de Barcelona,
Barcelona

Montserrat Martínez Marcos

Servicio de Medicina Preventiva,
Subdirección General de Promoción
de la Salud, Secretaría de Salud
Pública, Departament de Salut,
Generalitat de Catalunya, Barcelona

Eva Martínez Ochoa

Medicina Preventiva y Salud
Pública, Dirección General de Salud
Pública, Consumo y Cuidados,
Consejería de Salud y Políticas
Sociales, Gobierno de La Rioja,
Logroño

Paloma Merino Amador

Servicio de Microbiología Clínica,
Hospital Clínico San Carlos, Madrid
Facultad de Medicina,
Universidad Complutense, Madrid

Glòria Mirada Masip

Agència de Salut Pública
de Catalunya, Lleida

Fernando A. Moraga-Llop

Pediatra. Asociación Española
de Vacunología, Barcelona

Susana Otero Romero

Servicio de Medicina Preventiva
y Epidemiología,
Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Universitat Autònoma de Barcelona,
Barcelona

Esther Redondo Margüello

Medicina Familiar y Comunitaria.
Unidad Técnica Salud Internacional,
Madrid Salud, Ayuntamiento
de Madrid, Madrid

Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria

Hospital Universitari i Institut
d'Investigació Germans Trias i Pujol,
Badalona, Barcelona
Cátedra de Pediatría,
Facultat de Medicina,
Universitat Autònoma de Barcelona,
Barcelona

Ignacio Salamanca de la Cueva

Unidad de Investigación,
Instituto Hispalense de Pediatría,
Sevilla
Comité Asesor de Vacunas
e Inmunizaciones de la
Asociación Española de Pediatría

Victoria Sánchez Pérez

Unidad de Investigación en Terapia
Molecular del Cáncer (UITM),
Vall d'Hebron Instituto de
Oncología (VHIO), Barcelona

Joaquim Segalés Coma

Departamento de Sanidad
y Anatomía Animales,
Facultad de Veterinaria,
Universitat Autònoma de Barcelona,
Bellaterra, Barcelona
Unitat Mixta d'Investigació
IRTA-UAB en Sanitat Animal,
Centre de Recerca en Sanitat
Animal (CReSA-IRTA),
Universitat Autònoma de Barcelona,
Bellaterra, Barcelona

Índice

■ Prólogo	
<i>Carmen Cabezas Peña</i>	1
Nuevos horizontes de la vacunología	
■ Nuevos horizontes de la vacunología	
<i>Ángel Gil de Miguel</i>	7
■ Vacunas oncológicas: bases inmunológicas, estado actual y perspectivas futuras	
<i>Victoria Sánchez Pérez</i>	13
■ Papel de las vacunas en la lucha frente a las resistencias antimicrobianas	
<i>Fernando González Romo y Paloma Merino Amador</i>	29
■ Vacunación frente al virus de la gripe aviar de alta patogenicidad H5N1: estrategias, evidencia y perspectivas	
<i>Joaquim Segalés Coma</i>	47
Novedades en vacunología 2024-2025	
Cincuentenario del primer calendario de vacunaciones de España, 1975	
<i>Fernando A. Moraga-Llop</i>	61

Calendarios de vacunaciones e inmunizaciones 2025

- Calendarios de vacunaciones e inmunizaciones 2025
Josep Marès Bermúdez 99
- Calendario del Consejo Interterritorial
 del Sistema Nacional de Salud
Eva Martínez Ochoa 109
- Calendario de vacunaciones e inmunizaciones
 de la Asociación Española de Pediatría
Antonio Iofrío de Arce 119
- Calendario del Departament de Salut de Catalunya
Montserrat Martínez Marcos 137

El Top 10 de los artículos sobre vacunas en 2024

- Susana Otero Romero* 153

Reticencia vacunal

- *Fake news* y vacunas
Ignacio Salamanca de la Cueva 171
- ¿Qué es la reticencia vacunal y cómo afrontarla?
Xavier Martínez Gómez 185
- Experiencias de valor en el manejo de las reticencias vacunales
Glòria Mirada Masip 195
- Vacuna frente a la COVID-19. Seguridad vacunal
 y evidencia científica
Blanca Borrás Bermejo 205

Brotos de infecciones inmunoprevenibles en 2024

- M. Pilar Arrazola Martínez* 223

Nuevas vacunas

- Vacuna neumocócica conjugada 21-valente
Esther Redondo Margüello 251
- Vacunas frente al virus Chikungunya
Rosa M. López-Gigosos 263

- Nuevas vacunas frente a la tuberculosis:
MTBVAC, un nuevo candidato en ensayos clínicos de eficacia
Carlos Martín Montañés 283

Inmunización frente a virus respiratorios

- Efectividad de la inmunización con nirsevimab
en la segunda temporada
Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria 301
- Efectividad de la vacunación frente al virus respiratorio sincitial
en el adulto
Magda Campins Martí 317
- Efectividad de la vacunación antigripal más allá
de la patología respiratoria
María Fernández Prada 331
- Nuevas formas de evaluar la efectividad de las vacunas
de la gripe
Javier Díez Domingo 339

Historia de la vacunología: se publicaba hace 97 años

- Orígenes de las vacunas y la vacunación frente al sarampión
Fernando A. Moraga-Llop 355
- La vacunación activa contra el sarampión
M. Torelló Cendra 359
- La vacunación pasiva contra el sarampión
Salvador Godoy 363

Vacunas 2025

Prólogo

Uno de los hitos anuales imprescindibles del calendario de actividades formativas en salud pública es el *Curso de Actualización en Inmunizaciones* del Hospital Universitari Vall d'Hebron. El Dr. Moraga-Llop y la Dra. Campins, a quienes se ha incorporado recientemente el Dr. Martínez, lideran un curso de referencia que reúne cada año (tanto de manera presencial como ahora también virtualmente) a centenares de profesionales implicados en el diseño y la aplicación de las estrategias de inmunización en España, y que permite una puesta al día rigurosa, práctica y de la máxima calidad, resumida en solo 2 días, que se acompaña de la publicación de un libro con las ponencias presentadas.

Este año, en su XXIX edición, el curso ha revisado aspectos tan relevantes y de actualidad como la importancia de las vacunas para prevenir el cáncer y las resistencias antimicrobianas, su papel en la gripe aviar H5N1 y la inmunización frente a virus respiratorios (virus respiratorio sincitial y virus de la gripe).

Tres clásicos esperados del curso son el Top 10 de los artículos sobre vacunas, los brotes de infecciones inmunoprevenibles del año anterior y las nuevas vacunas (en esta ocasión, centrándose en las vacunas neumocócica conjugada 21-valente, frente al virus Chikungunya y frente a la tuberculosis).

Además, quiero resaltar especialmente tres de los temas principales tratados. En primer lugar, los calendarios de vacunación, un instrumento esencial para conseguir buenas coberturas, y la aplicación de las vacunas

en el momento idóneo. El Dr. Moraga-Llop ha revisado la importancia de los 50 años del calendario de vacunación en España (1975), elaborado por la Dirección General de Sanidad, dependiente entonces del Ministerio de la Gobernación. Partía de las campañas nacionales de vacunación iniciadas en 1963 frente a la poliomielitis, se dirigía a los menores de 14 años e incluía vacunas frente a cinco enfermedades. Se inspiró en el calendario de la ciudad de Barcelona de 1973, ha ido evolucionando y en 2025 protege frente a 18 enfermedades en todas las etapas de la vida, siendo el más completo de Europa. En el curso se han revisado también los calendarios actuales del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, de la Asociación Española de Pediatría y del Departament de Salut de Catalunya. La coexistencia de diversos calendarios supone una complejidad que es importante debatir.

Un segundo tema de gran interés en este momento pospandémico, en auge en las redes sociales y en grupos de opinión y de ideologías políticas que no tienen en cuenta las evidencias científicas, es el de la reticencia vacunal. El Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) ha destacado la multiplicación por diez de los casos de sarampión notificados en la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo (UE/EEE). Más de 35.000 personas fueron diagnosticadas con sarampión en la UE/EEE en 2024, y murieron 23 (14 de ellas menores de 5 años). Entre las personas con un estado de vacunación conocido que enfermaron de sarampión en 2024, ocho de cada diez no estaban inmunizadas. Esto es especialmente grave porque, como sabemos, la vacuna del sarampión es segura y tiene una efectividad altísima. En 50 años, en todo el mundo, las vacunas han evitado casi 94 millones de muertes por sarampión y han salvado 5700 millones de años de vida. Además, se ha detectado poliovirus derivado de la vacuna en cuatro países de la UE/EEE en 2024. Ambas son señales claras de la necesidad de lograr y mantener una alta cobertura de inmunización y, por lo tanto, de actuar decididamente contra la reticencia vacunal.

El Grupo de Trabajo del SAGE sobre reticencia vacunal la define como el retraso en la aceptación o el rechazo de la vacunación a pesar de la disponibilidad de servicios de vacunación. La reticencia a las vacunas es compleja y específica del contexto, y varía según el tiempo, el lugar y las vacunas. Está influenciada por factores como la complacencia, la conveniencia y la confianza. Es muy importante destacar aquí la importancia de la información y la formación a los profesionales sanitarios, en cursos y textos como estos, ya que diversos estudios muestran el papel fundamental que tienen los profesionales de referencia para convencer a las personas que atienden.

Por último, quiero señalar un tercer tema de gran actualidad: la efectividad de la inmunización con nirsevimab en la segunda temporada. La importancia del virus respiratorio sincitial (VRS) en la edad pediátrica radica en que causa la mayoría de las bronquiolitis y neumonías de los niños menores de 2 años. La bronquiolitis ocasiona la hospitalización de aproximadamente un 1% de los casos, y puede ser mortal. En todo el mundo, solo España, Luxemburgo, Suecia (exclusivamente en población de alto riesgo), Francia y los Estados Unidos de América emitieron recomendaciones sobre la utilización de nirsevimab para la temporada 2023-2024. Ninguno de estos otros países ha obtenido coberturas tan altas como España, superiores al 90% en lactantes durante la temporada (nacidos entre el 1 de octubre de 2023 y el 31 de marzo de 2024), y de alrededor del 88% en los nacidos antes de la temporada. Los resultados del primer año fueron espectaculares, sobre todo en cuanto a evitar cuadros clínicos graves que requieren ingreso hospitalario o ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Había que estudiar qué pasaría en la práctica clínica real en la segunda temporada. Los datos del ensayo clínico MELODY sugerían que no había un aumento en la incidencia ni en la gravedad de las infecciones de vías respiratorias bajas relacionadas con el VRS en el segundo año de vida en los lactantes que recibieron nirsevimab en su primera temporada de VRS, y la evidencia mostraba que no inhibe la respuesta inmunitaria natural a la infección por VRS. Los datos de la segunda temporada han proporcionado evidencia de que el nirsevimab reduce los resultados graves relacionados con el VRS después de dos temporadas epidémicas consecutivas, principalmente debido al efecto durante la primera temporada, sin aumentar el riesgo de enfermedad más grave en la segunda, y por lo tanto refuerzan la importancia de su introducción en los calendarios.

«Gracias a la vacunación hemos erradicado la viruela y controlado enfermedades graves, como la poliomielitis, la difteria y el tétanos. El desafío para la inmunización hoy en día es cómo salvaguardar estos logros. Se necesitan esfuerzos acelerados para mantener una alta cobertura. Cada dosis cuenta, y el momento es importante para una protección óptima», afirma Pamela Rendi-Wagner, directora del ECDC, y yo estoy completamente de acuerdo.

Los profesionales sanitarios de España han trabajado durante más de 50 años para aplicar calendarios de vacunación y de inmunización que se han ido adaptando a la realidad epidemiológica y a la disponibilidad de vacunas. La Administración ha dedicado un presupuesto público importante que se ha traducido en muchas vidas salvadas en una de las intervenciones más

coste-efectivas disponibles, y la sociedad ha creído de forma mayoritaria en la importancia de la inmunización. En este éxito colectivo, el Curso de Vacunas del Hospital Universitari Vall d'Hebron ha desempeñado sin duda un papel importante, y seguirá haciéndolo. Como hemos mencionado, estamos en un momento crítico y deben redoblar los esfuerzos para seguir manteniendo las altas coberturas conseguidas.

Para mí, desde que en 2006 asumí la Subdirección General de Promoción de la Salud hasta mi jubilación en 2024, el Curso de Vacunas del Hospital Universitari Vall d'Hebron era, como he dicho anteriormente, una cita esperada e ineludible, clave en el calendario. Quiero agradecer desde aquí a los organizadores, los ponentes y los participantes de todas las ediciones del curso su implicación en la promoción de la salud de la población a través de las vacunaciones y las inmunizaciones. Y también a todos los profesionales del sistema sanitario, pues detrás de cada vacuna o anticuerpo administrado hay al menos uno de ellos y salvan numerosas vidas. Muchas gracias.



Carmen Cabezas Peña

Subdirectora general de Promoción de la Salud desde 2006 hasta 2021 y Secretaria de Salud Pública del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya desde 2021 hasta agosto de 2024 (por jubilación)

Nuevos horizontes de la vacunología

Nuevos horizontes de la vacunología

Nadie pone en duda los grandes logros de la vacunación a lo largo de la historia, ni tampoco el hito que supone el 50 aniversario de los calendarios de vacunación en nuestro país. Gracias a ellos, hoy vivimos libres de enfermedades como la viruela y la poliomielitis, y se han eliminado otras como la rubeola y el sarampión, llegando al siglo *xxi* libres de poliomielitis en el continente europeo, así como en otros lugares^{1,2}.

Sin embargo, si algo ha resultado clave en la vacunología ha sido la innovación en nuevas plataformas para la obtención de vacunas; la ingeniería genética a mediados de los años 1980, la vacunología inversa antes de finalizar el siglo *xx* y las plataformas de mRNA ya en el siglo *xxi* han sido decisivas. Esto nos ha permitido obtener vacunas de altas eficacia y seguridad, como las vacunas frente al virus de la hepatitis B, el virus del papiloma humano y, más recientemente, el virus varicela-zóster, todas ellas mediante ingeniería genética, con una gran relevancia y un fuerte impacto en la vacunología. También merece la pena destacar la vacunología inversa, que permitió obtener la vacuna frente al meningococo B que tan buenos resultados está dando. Y como no, las vacunas de mRNA, que nos dieron una solución increíble frente a la COVID-19.

Estos avances e innovaciones han generado un gran cambio en los calendarios de vacunación, de tal forma que se han ido incluyendo nuevas vacunas, ya no solo para los niños, pues también la vacunación en adultos ha alcanzado un desarrollo significativo en el siglo *xxi*, haciendo que en el año 2019 se cambiara la denominación del calendario común de vacunación infantil para denominarse «calendario de vacunación a lo largo de la

vida»^{3,4}, incluyendo la vacunación de las embarazadas y de los mayores de 60-65 años más allá de la vacuna contra la gripe, y las vacunas frente a la enfermedad neumocócica, el herpes zóster y el virus respiratorio sincitial en breve. Con este cambio sustancial podremos alcanzar una mejora incremental de la calidad de vida de la población, sobre todo de los mayores de 60-65 años, manteniendo siempre la eficiencia de los calendarios de vacunación, dejando claro que contribuyen a la sostenibilidad del sistema sanitario y que son, claramente, una inversión necesaria⁵⁻⁸.

Una de las últimas innovaciones incorporadas al calendario de vacunación y que ha supuesto un cambio en su denominación, pasando a ser un calendario de vacunación e inmunización, han sido los anticuerpos monoclonales para la prevención de la bronquiolitis en los niños menores de 6 meses, y también la vacunación antigripal en los niños de 6-59 meses, empleando la vacuna atenuada de la gripe intranasal en los niños de 2-5 años de edad.

Me gustaría destacar la incorporación de los anticuerpos monoclonales, ya que estos pueden ser un cambio importante de cara al futuro. Obtener vacunas va a ser más difícil y complicado, pero disponer de anticuerpos monoclonales frente a enfermedades autoinmunitarias ya es una realidad y poco a poco se van incorporando en las terapias frente al cáncer, y también se irán incorporando en la «prevención» frente a algunos tipos de cáncer y otras enfermedades crónicas.

El horizonte es claramente alentador y necesitamos que siga abierto, pues aunque se han conseguido grandes logros en estos 50 años de vacunación, todavía quedan pendientes algunos desafíos: 1) conseguir vacunas para enfermedades infecciosas que tienen un alto impacto en la población y para las que aún no tenemos vacunas; 2) conseguir vacunas o anticuerpos monoclonales para algunos cánceres o enfermedades crónicas que tienen un gran impacto, sobre todo en la población adulta; y 3) conseguir integrar las nuevas tecnologías y la inteligencia artificial en la investigación en vacunas, ya que la inmunización es de todos y para todos^{9,10}.

Para terminar, unas palabras sobre las ponencias de esta mesa redonda, que abordan tres temas de máxima actualidad. Primero se trata el tema de las vacunas y el cáncer, que como ya he mencionado tiene un horizonte amplio y abierto que dará mucho que hablar y muchas alegrías en el futuro. Son cada vez más los artículos que ponen de manifiesto resultados de investigación clínica de algunos prototipos de vacunas o anticuerpos mo-

noclonales frente al cáncer y que abren un enorme campo en la prevención del cáncer más allá del cribado¹¹⁻¹⁶.

En segundo lugar, se habla del papel de las vacunas en la mejora o la reducción de las resistencias antimicrobianas, no solo del efecto directo que tienen en la enfermedad neumocócica, ya que al reducir la carga de enfermedad neumocócica invasora, gracias a la vacunación con las vacunas de polisacáridos conjugados, se mejora y reduce la resistencia antibiótica de este tipo de bacterias, sino que también gracias a las vacunas frente a la gripe y la COVID-19 en el momento actual, y a las del virus respiratorio sincitial que se van a ir incorporando en breve, se reducirá la carga de enfermedad grave de estas tres infecciones, cuya principal complicación es la sobreinfección bacteriana, de tal forma que el consumo de antibióticos se verá reducido y por lo tanto también lo harán las resistencias antibióticas¹⁷⁻¹⁹. Así lo recoge el plan nacional de resistencias frente a los antibióticos y destaca el papel que tienen las vacunas para reducir dichas resistencias²⁰.

Por último, se habla de las vacunas frente al virus de la gripe aviar H5N1. Es obvio que a raíz de la COVID-19 todos estamos pendientes de las nuevas pandemias que puedan venir, y una de ellas podría ser de gripe aviar. Me gustaría aclarar o llamar la atención sobre dos cuestiones. Una de ellas es la calidad de nuestros sistemas de vigilancia epidemiológica o vigilancia en salud pública; de hecho, la gripe por virus A H5N1 está sometida a este sistema y está incluida como alerta de salud pública. Esto no va a impedir que tengamos una pandemia, pero va a hacer que estemos preparados si llega. La segunda cuestión es que, afortunadamente, la epidemia de gripe aviar del año 2005 hizo que se trabajase y buscase una vacuna frente a esta gripe, que está disponible y en caso de necesidad no sería necesario partir de las primeras fases de investigación clínica, sino que podríamos ir directamente a su fabricación, eso sí, a gran escala, y se está investigando en la obtención de este tipo de vacunas con plataformas nuevas como la de mRNA²¹⁻²³.

Como decía, el horizonte en vacunología es tremendamente alentador. Hay mucho por hacer, hay que seguir investigando e innovando, pero debemos dejar claro que invertir en prevención e invertir en vacunas es eficaz, efectivo, seguro y, por supuesto, eficiente para todos los gobiernos y todos los países. Haciéndolo podremos garantizar la sostenibilidad del sistema sanitario, reduciendo hospitalizaciones y muertes, y podremos mejorar y aumentar la calidad de vida de la población.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://scielo.isciii.es/pdf/resp/v94/1135-5727-resp-94-e202003018.pdf>
2. https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf
3. https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf
4. <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/recoVacunasAdultos.pdf>
5. <https://eur02.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Feconomiadelasalud.com%2Ftopics%2Fdifusion%2Fvacunas-inversion-euro-pni-espana-genera-458-beneficio%2F&data=05%7C02%7Cangel.gil%40urjc.es%7Cde4e7dbf85cc4e2affe708dd5d97790c%7C5f84c4ea370d4b9e830c756f8bf1b51f%7C1%7C0%7C638769627325881988%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJFbXB0eU1hcGkiOnRydWUsIlYiOiIlwLjAuMDAwMCIslAIoiJXaW4zMilSkFOljoITWFpbCIsIldUljoyfQ%3D%3D%7C0%7C%7C%7C&sdata=b%2FPE0RMnSLORlbJ7fryARyvhJFWokN716RK6D%2FAwwM0%3D&reserved=0>
6. https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revisita_cdrom/VOL97/ORIGINALES/RS97C_202312116.pdf
7. <https://eur02.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Fwww.farmaindustria.es%2Fweb%2Fel-valor-de-las-vacunas%2F&data=05%7C02%7Cangel.gil%40urjc.es%7Cf953a8ffd7a74899092808dd5d97646c%7C5f84c4ea370d4b9e830c756f8bf1b51f%7C1%7C0%7C638769626999294942%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJFbXB0eU1hcGkiOnRydWUsIlYiOiIlwLjAuMDAwMCIslAIoiJXaW4zMilSkFOljoITWFpbCIsIldUljoyfQ%3D%3D%7C0%7C%7C%7C&sdata=zz6PhEgZUUV0%2F8ol0Rpw7JtghA2Rbh7G1ZWM%2B0Sor2Q%3D&reserved=0>
8. <https://eur02.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Feconomiadelasalud.com%2Ftopics%2Fdifusion%2Fel-coste-medio-de-la-vacunacion-a-lo-largo-de-toda-la-vida-en-espana-en-2023-fue-de-151987-euros-un-1248-mas-que-en-2019%2F&data=05%7C02%7Cangel.gil%40urjc.es%7Cc31d5082727b484eada308dd5d970e7a%7C5f84c4ea370d4b9e830c756f8bf1b51f%7C1%7C0%7C638769625566230120%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJFbXB0eU1hcGkiOnRydWUsIlYiOiIlwLjAuMDAwMCIslAIoiJXaW4zMilSkFOljoITWFpbCIsIldUljoyfQ%3D%3D%7C0%7C%7C%7C&sdata=4z7SeHg5aP8cu9WrZ8O%2F45KQULGNhnm2kasezsrnHro%3D&reserved=0>
9. <https://eur02.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Fwww.paho.org%2Fes%2Fdocumentos%2Fsemana-vacunacion-americas-2025-cuaderno-planificacion-anexos&data=05%7C02%7Cangel.gil%40urjc.es%7Cb0dec3d83c2f4e45016a08dd5e2ca690%7C5f84c4ea370d4b9e830c756f8bf1b51f%7C1%7C0%7C638770268057205534%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJFbXB0eU1hcGkiOnRydWUsIlYiOiIlwLjAuMDAwMCIslAIoiJXaW4zMilSkFOljoITWFpbCIsIldUljoyfQ%3D%3D%7C0%7C%7C%7C&sdata=uMCgoitwKLI0cczdh3sg%2FRF7O4Ce56BZC6aYcj9rzi%3D&reserved=0>
10. [https://pdf.sciencedirectassets.com/271232/1-s2.0-S0098299724X00072/1-s2.0-S0098299724000839/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEHYacXVzLWVhc3QtMSJGMEQCIHXck%2F13oDuV2hlrmn%2FN2H8yBQ31dbTY2mjjDH%2FHsqTYAiA1YehijhbVLV4HR44%2FZBUyYPNoD1xEV6cjTfM7rwVIGCq8BQiP%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F8BEAUaDDA1OTAwMzU0Njg2NSIMOVqjPm7Iu%2FRP](https://pdf.sciencedirectassets.com/271232/1-s2.0-S0098299724X00072/1-s2.0-S0098299724000839/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEHYacXVzLWVhc3QtMSJGMEQCIHXck%2F13oDuV2hlrmn%2FN2H8yBQ31dbTY2mjjDH%2FHsqTYAiA1YehijhbVLV4HR44%2FZBUyYPNoD1xEV6cjTfM7rwVIGCq8BQiP%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F8BEAUaDDA1OTAwMzU0Njg2NSIMOVqjPm7Iu%2FRP)

w%2FvGKpAFXAXAQrs6UMHVMa%2BWA4l2Yf9lXgnL%2BuaZ5Zm5CC%2FJFXrOQi
 G37fGNmskOlkeJPtOGelQ4mUwvdvX7G0Q32t8ZGHSzsMQj6aHIHy0awkbXYbaG9bKn
 XNrdsnx43HBFPT94QGEnd4AuVYkwtjn%2BV4DHPQzRnC27v%2F3GF8FQqORc0ulUE
 qxArIDeOr1yFtlg8H5s%2FaB0gWzTwf%2FvnKrJNSXtU8fPtO9ssNFO1QchViVemfQ
 tSkVqst55MUnmvUCBhZVeBlX3ZpBIABZF4hOnPxe7SF3PSDGvSxERjaBDJyx52Yn
 9ERXvWK%2FOZDYwB6oJK%2BgS7OS2kuB8gfZ6HvKi4y32ixWqUamtMrHmyx1-
 GHoWB9Kq%2FvVBmr%2FEGxQaPJONYdsY4ZUTdpRjjeFKSw6zMV4OOilYRDSvhBK
 hz9LponV0qnTsaLY5rg%2FbbKjYqZFdrW1YBHYwkMlfQxui%2Faoq8SwNhEWt5OH0
 9zwxo0s%2BWwQ15SEO0CtbnR8%2B9HQEE6y%2FoSCyBJ3raaRczDne5OZ2uiMbZn
 FY8RHH4JPir%2BjLceRhQDXqWGAAHjh2aPlZBGKGdZsRGt%2FqZ0e47eWV3zxTD
 TMyp2n%2BUR56s7Xm25w0WxCkNkoZ6VzpNjV5i%2BaGvG5uWwXfPvrfjkfhdBwT
 kv8ziwA2zF9tZBEJi5q0bPGQ%2FofuWYhi2MwAnRDjirspXrQOpLftvKck692lMbggGK
 zk3wkQwW5b0uTrYJxflmplnDJB5%2FzrvPV6jl2W%2BKHWJli8dhzisi5SQq9AYX8TX
 tdvbB8rsfBVltX28HkBHwKGDakLUDXD%2F5Gcyq7vFO9X5XXLzhQxcvWZs%2Blv3
 AkbAO%2Blkv9TDMQEBrcQr3AqO2CFHWvIwl5vpwwY6sgHWLgFiqMD4oLX0Wwdu
 qL8BFmdDtnsX74AW%2BidbUgklsAbhw6zaMimq5UIqylfj4Yljg31B%2BROS5tI0OD%2
 BSVlbTO56YipXBN5VmsorzG%2BvN2DxVeSWty%2BU8C8TcmLth25Da%2BHMwne%
 2FftUEvwaUI9ClSmvCzdUc4Bqj8d9vvwZkAa5%2FbY9g1V17GJ0oI5cc%2BMDqilXtQFG
 T5HvtF5PKKNcZdeeJZMA92uhxR8hwTRS7CsQA&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-
 SHA256&X-Amz-Date=20250718T140359Z&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-
 Expires=300&X-Amz-Credential=ASIAQ3PHCVTY5F2FLFJJ%2F20250718%2Fus-east-
 1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Signature=b5f2f23385b9b5f633d336a915b4bfc1
 38a2ee3f93c2455093d49afb15e16cd&hash=01f83de3ac1a40d332d2970620c06f9b-
 2996625f20b674611faf2b6bf07a747a&host=68042c943591013ac2b2430a89b270f6
 af2c76d8dfd086a07176afe7c76c2c61&pii=S0098299724000839&tid=spdf-fc730c56-
 f268-4926-9fbb-cad5a041d598&sid=c543942c138b25434d188ea7627002974b5cgrxq
 b&type=client&tsoh=d3d3LnNjaWVvY2VkaXJlY3QuY29t&rh=d3d3LnNjaWVvY2Vka
 XJlY3QuY29t&ua=00155c565e5756515d&rr=961286922f721ba5&cc=es

11. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8195316/pdf/nihms-1710346.pdf>
12. [https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1535-6108\(2024\)2900168-5](https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1535-6108(2024)2900168-5)
13. <https://eur02.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Fwww.cancernetwork.com%2Fview%2Fcancer-vaccines-new-frontier-prevention-and-treatment&data=05%7C02%7Cangel.gil%40urjc.es%7C73ce840754d540a3bbb408ddc6044847%7C5f84c4ea370d4b9e830c756f8bf1b51f%7C1%7C0%7C638884444018742583%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJFbXB0eU1hcGkiOnRydWU%3D%7C80000%7C%7C%7C&sdata=1tm739xBooLt5YlWBVKmvC09ZQtAZ%2FP502Dv%2FngFYrU%3D&reser ved=0>
14. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9555301/pdf/nihms-1822511.pdf>
15. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9555301/pdf/nihms-1822511.pdf>
16. <https://eur02.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Fwww.cancernetwork.com%2Fview%2Fcancer-vaccines-new-frontier-prevention-and-treatment&data=05%7C02%7Cangel.gil%40urjc.es%7C73ce840754d540a3bbb408ddc6044847%7C5f84c4ea370d4b9e830c756f8bf1b51f%7C1%7C0%7C638884444018742583%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJFbXB0eU1hcGkiOnRydWU%3D%7C80000%7C%7C%7C&sdata=1tm739xBooLt5YlWBVKmvC09ZQtAZ%2FP502Dv%2FngFYrU%3D&reser ved=0>

- sllAiOiJXaW4zMilslkFOljoITWFpbCisldUljoyfQ%3D%3D%7C0%7C%7C%7C&sdata=R7WO7vNr8CLKISfGl54lKmThq%2FU1HvyXONAEQpk1znk%3D&reserved=0
17. <https://eur02.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Fwww.paho.org%2Fes%2Fnoticias%2F10-7-2024-vacunacion-como-herramienta-para-combatir-resistencia-antimicrobiana-presente&data=05%7C02%7Cangel.gil%40urjc.es%7Cb8323a6addcd480cb2f808ddc612c5ee%7C5f84c4ea370d4b9e830c756f8bf1b51f%7C1%7C0%7C638884506126753339%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJFbXB0eU1hcGkiOnRydWUsIlYiOiIwLjAuMDAwMCIsIlAiOiJXaW4zMilslkFOljoITWFpbCisldUljoyfQ%3D%3D%7C0%7C%7C%7C&sdata=c7UnXLPRK0EHANjmUrremUMK%2FyNZsK1TILhEWgZD2rw%3D&reserved=0>
 18. <https://eur02.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Fsciencemediacentre.es%2Fen%2Fwho-estimates-impact-vaccines-reducing-deaths-antimicrobial-resistance&data=05%7C02%7Cangel.gil%40urjc.es%7C837410d418274f71b1f908ddc6131b9b%7C5f84c4ea370d4b9e830c756f8bf1b51f%7C1%7C0%7C638884508302789970%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJFbXB0eU1hcGkiOnRydWUsIlYiOiIwLjAuMDAwMCIsIlAiOiJXaW4zMilslkFOljoITWFpbCisldUljoyfQ%3D%3D%7C80000%7C%7C%7C&sdata=66apbVyNLXCWG6uTK6Jz1uORYfdF2wjh5JeNeh9DbC8%3D&reserved=0>
 19. <https://eur02.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Fsanidad.gob.es%2Fgeneral-recuerda.htm&data=05%7C02%7Cangel.gil%40urjc.es%7C0c0b94afea054c78146b08ddc61352b1%7C5f84c4ea370d4b9e830c756f8bf1b51f%7C1%7C0%7C638884508899297113%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJFbXB0eU1hcGkiOnRydWUsIlYiOiIwLjAuMDAwMCIsIlAiOiJXaW4zMilslkFOljoITWFpbCisldUljoyfQ%3D%3D%7C80000%7C%7C%7C&sdata=QzPiaxJp2Jzo2YErwpRCkhwh94ChblOvD4um1pIPnCU%3D&reserved=0>
 20. https://intranet.sempspgs.es/files/emailboletines/105/documentos/Plan_Nacional_frente_a_la_Resistencia_a_los_Antibioticos_2025-2027.pdf
 21. https://eur02.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Fec.europa.eu%2Fcommission%2Fpresscorner%2Fdetail%2Fes%2Fip_24_3168&data=05%7C02%7Cangel.gil%40urjc.es%7C4623eac0afeb4114bb2f08ddc6138e49%7C5f84c4ea370d4b9e830c756f8bf1b51f%7C1%7C0%7C638884509512617693%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJFbXB0eU1hcGkiOnRydWUsIlYiOiIwLjAuMDAwMCIsIlAiOiJXaW4zMilslkFOljoITWFpbCisldUljoyfQ%3D%3D%7C0%7C%7C%7C&sdata=hJRmwsLEmnyHd6kYRMZ5J0olggfG%2ByhkEyRATIwzpKs%3D&reserved=0
 22. <https://seepidemiologia.es/download/87/posicionamientos-y-declaraciones/10605/2025-guia-gripe-aviar-see-1.pdf>
 23. https://analesranm.es/wp-content/uploads/2023/numero_140_02/pdfs/ar14002-rev08.pdf

Vacunas oncológicas: bases inmunológicas, estado actual y perspectivas futuras

INTRODUCCIÓN

La utilización del sistema inmunitario como herramienta terapéutica contra el cáncer tiene raíces históricas que se remontan al siglo XIX. En esa época, el Dr. William Coley observó casos de regresión tumoral espontánea en pacientes que cursaban con infecciones bacterianas. A partir de estas observaciones desarrolló la llamada «toxina de Coley», una mezcla de productos bacterianos inactivados que buscaba inducir una respuesta inmunitaria antitumoral. Aunque su uso fue progresivamente desplazado por tratamientos como la radioterapia y la quimioterapia, Coley es reconocido como el pionero de la inmunoterapia oncológica moderna¹.

Durante las últimas décadas, el campo de la inmuno-oncología ha experimentado una profunda transformación, con la introducción de terapias dirigidas a potenciar la respuesta inmunitaria adaptativa frente a las células tumorales. Entre estas estrategias, las vacunas terapéuticas destacan por su capacidad de inducir inmunidad específica contra antígenos tumorales y generar memoria inmunitaria duradera. A diferencia de las vacunas profilácticas tradicionales, que están dirigidas a prevenir enfermedades infecciosas, las vacunas terapéuticas buscan eliminar neoplasias ya establecidas².

El renovado interés en el desarrollo de vacunas oncológicas ha sido impulsado por los avances en biología molecular, inmunología tumoral y

tecnologías de secuenciación de nueva generación. Estas innovaciones han permitido identificar neoantígenos tumorales únicos, diseñar plataformas de administración más eficientes (como ARNm y nanopartículas lipídicas) y comprender mejor los mecanismos de evasión inmunitaria del microambiente tumoral. En consecuencia, las vacunas terapéuticas se perfilan hoy como una estrategia emergente dentro de la oncología de precisión, con numerosos ensayos clínicos en curso que exploran su eficacia en combinación con otras inmunoterapias³.

FUNDAMENTOS INMUNOLÓGICOS DEL CÁNCER

El sistema inmunitario desempeña un papel esencial en la vigilancia y la eliminación de células transformadas, proceso que ha sido descrito como «ciclo de inmunidad contra el cáncer»⁵ (Fig. 1). Este ciclo se compone de varias etapas interdependientes que incluyen la liberación de antígenos tumorales tras la muerte celular, su captura y procesamiento por células presentadoras de antígenos (CPA) (especialmente células dendríticas), la migración de estas a los ganglios linfáticos, y la posterior activación y expansión clonal de linfocitos T específicos. Una vez activados, los linfocitos T efectores se infiltran en el tumor y destruyen células neoplásicas que expresan los antígenos reconocidos. Si este proceso se completa eficazmente, se puede establecer una memoria inmunitaria duradera⁵.

En el núcleo de este ciclo se encuentra el equilibrio entre las inmunidades innata y adaptativa, que trabajan de forma complementaria para detectar y eliminar amenazas (Tabla 1).

La inmunidad innata actúa como primera línea de defensa, detectando señales de peligro o patrones moleculares asociados a patógenos o a daño celular mediante receptores como los TLR (*Toll-Like Receptors*). Sus principales efectores incluyen células NK (*Natural Killer*), macrófagos, neutrófilos y células dendríticas. Esta respuesta es rápida, pero inespecífica, y no genera memoria inmunitaria⁶⁻⁸.

Por otro lado, la inmunidad adaptativa ofrece una respuesta más lenta, pero altamente específica, capaz de generar memoria. Se divide en:

- Inmunidad celular, mediada por linfocitos T cooperadores (CD4+) y citotóxicos (CD8+).
- Inmunidad humoral, mediada por anticuerpos secretados por células B plasmáticas⁶⁻⁸.

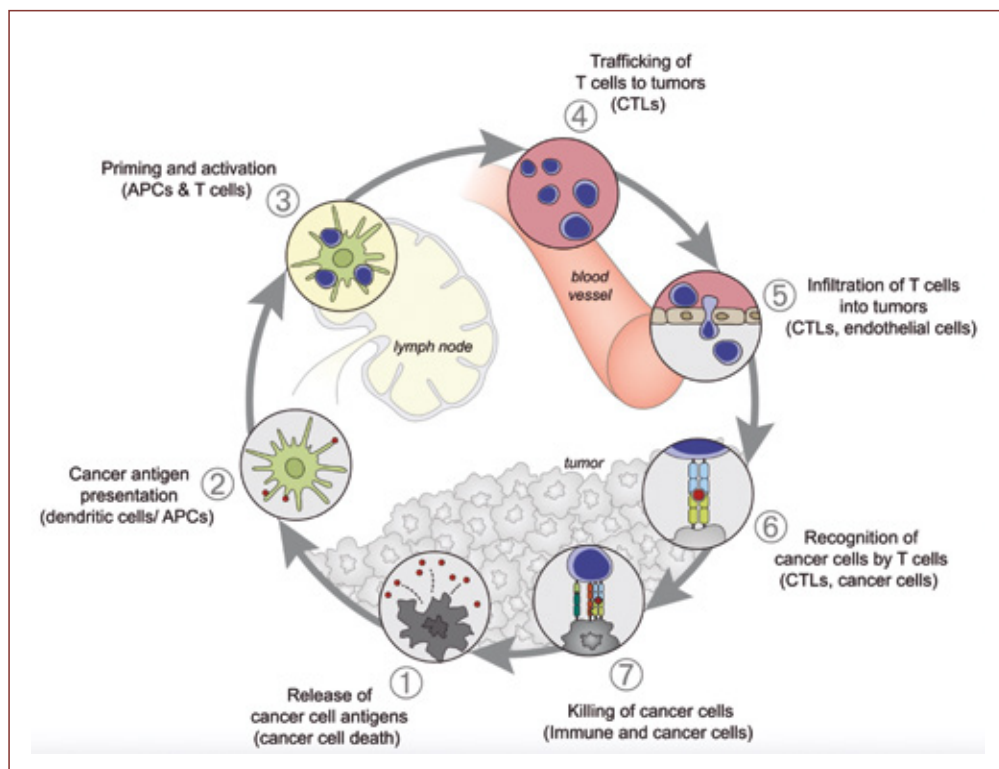


Figura 1. Ciclo de inmunidad contra el cáncer. (Reproducida de ref. 5.)

Ambas ramas están finamente reguladas por señales coestimuladoras, citocinas y mecanismos de tolerancia periférica, los cuales son frecuentemente manipulados por los tumores para evadir la destrucción inmunitaria.

Este concepto ha evolucionado desde una visión lineal hacia un modelo dinámico e interconectado, en el que los tumores no solo escapan al

Tabla 1. Diferencias clave entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

Característica	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Tiempo de respuesta	Inmediato (horas)	Tardío (días)
Especificidad	Limitada, patrones	Alta, específica de antígeno
Memoria inmunitaria	No	Sí
Principales efectores	Células NK, macrófagos	Linfocitos T y B

sistema inmunitario, sino que también lo reprograman para favorecer su progresión. Por ello, muchos tratamientos inmunoterapéuticos actuales —incluidas las vacunas oncológicas— se diseñan para reactivar o redirigir estas respuestas antitumorales.

Inmunoedición tumoral: de la vigilancia al escape

El concepto de inmunoedición tumoral surge como una evolución de la teoría de la inmunovigilancia y describe cómo el sistema inmunitario no solo elimina células tumorales, sino que también ejerce una presión selectiva que puede moldear la inmunogenicidad del tumor a lo largo del tiempo. Este proceso dinámico ocurre en tres fases secuenciales⁹ (Fig. 2):

- Fase de eliminación: el sistema inmunitario reconoce y destruye células tumorales incipientes. Las células dendríticas presentan antígenos tumorales a los linfocitos T citotóxicos, que migran al sitio tumoral y ejercen una respuesta efectora. Además, las células NK y los macrófagos contribuyen con mecanismos citotóxicos adicionales¹⁰.
- Fase de equilibrio: algunas células tumorales sobreviven a la eliminación inicial y entran en una fase prolongada de latencia. Durante este periodo, las células tumorales acumulan mutaciones y seleccionan variantes menos inmunógenas. La respuesta inmunitaria persiste, pero no es suficiente para erradicar por completo el tumor¹¹.
- Fase de escape: finalmente, emergen subclones tumorales que han desarrollado mecanismos eficaces de evasión inmunitaria. Estos incluyen la pérdida de expresión de antígenos, la secreción de citocinas inmunosupresoras como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) o la interleucina 10 (IL-10), la expresión de moléculas inhibidoras como PD-L1 y la expansión de células T reguladoras o macrófagos M2 en el microambiente tumoral^{12,13}.

Esta evolución hacia una inmunoevasión efectiva permite la progresión clínica del tumor y representa una de las principales barreras para la inmunoterapia efectiva.

No obstante, la comprensión de este fenómeno ha inspirado nuevas estrategias terapéuticas, entre las que destacan las vacunas terapéuticas personalizadas, diseñadas para restaurar la inmunogenicidad tumoral mediante la activación de linfocitos T específicos frente a antígenos clave perdidos o debilitados durante el proceso de inmunoedición¹⁴.

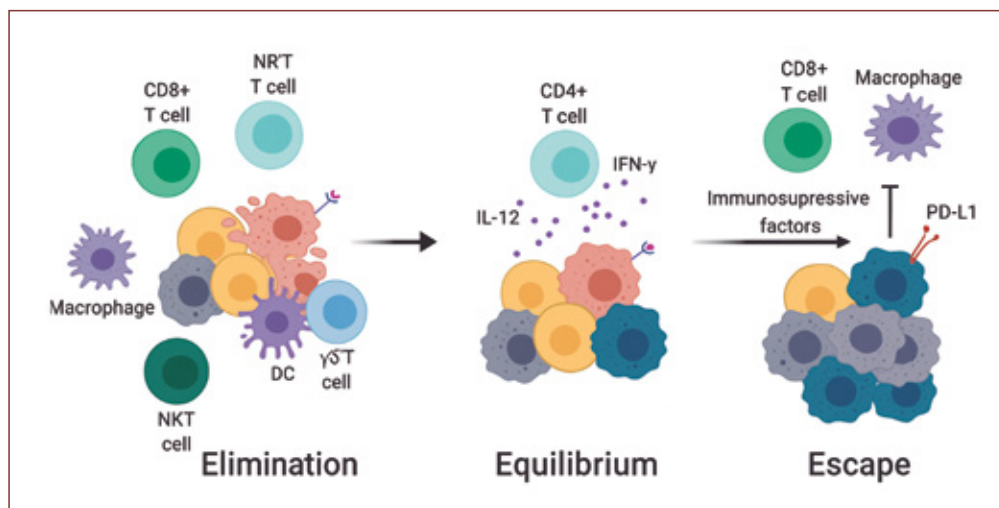


Figura 2. Esquema de la teoría de inmunoección: fases de eliminación, equilibrio y escape. (Reproducida de ref. 9.)

COMPONENTES Y TIPOS DE VACUNAS ONCOLÓGICAS

Fundamentos de diseño de vacunas terapéuticas

Las vacunas oncológicas tienen como objetivo inducir una respuesta inmunitaria específica contra antígenos tumorales, reforzando principalmente las fases iniciales del ciclo inmunitario contra el cáncer⁵. Para lograr una activación efectiva de los linfocitos T CD8+ citotóxicos y CD4+ cooperadores, así como el establecimiento de una memoria inmunitaria duradera, se requiere un diseño racional y multifactorial de la vacuna^{2,14}.

Una vacuna terapéutica eficaz integra de forma sinérgica tres elementos principales: la selección del antígeno, el sistema de entrega o vehículo, y el adyuvante inmunoestimulante (Fig. 3).

Selección del antígeno

Los antígenos tumorales pueden clasificarse en dos grandes categorías:

- Antígenos compartidos o asociados al tumor, como HER2, MUC1 y NY-ESO-1, que se expresan de forma aberrante o sobreexpresada en diferentes tipos tumorales, pero que también están presentes en tejidos normales, lo que puede limitar su inmunogenicidad por mecanismos de tolerancia central^{2,15}.

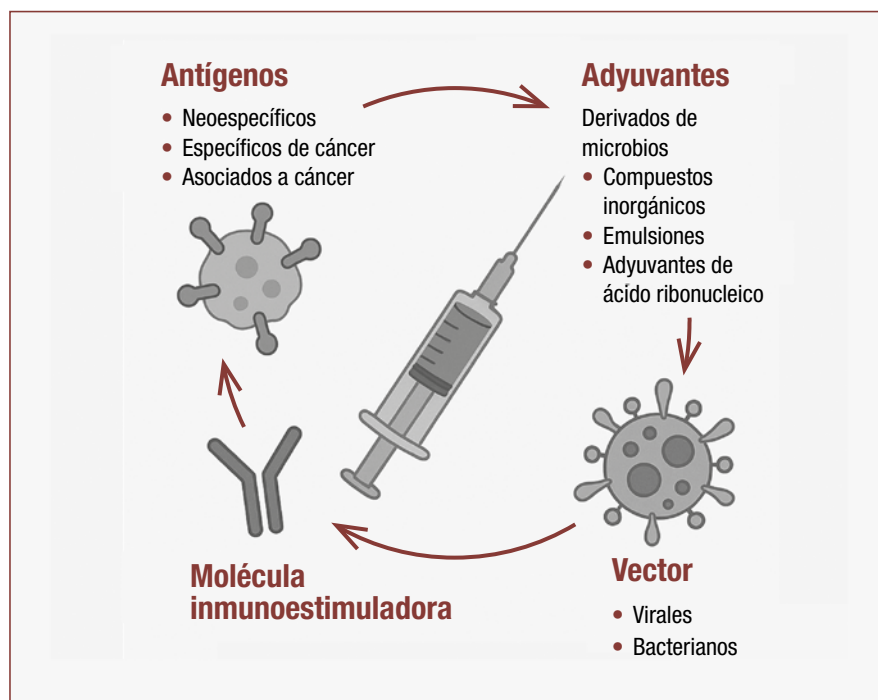


Figura 3. Componentes funcionales de una vacuna contra el cáncer. (Adaptada de ref. 29).

- Neoantígenos específicos del tumor, derivados de mutaciones somáticas únicas de cada paciente, no expresados en tejidos sanos. Su naturaleza exclusivamente tumoral evita la tolerancia inmunitaria y les confiere un elevado potencial inmunógeno. El desarrollo de plataformas para secuenciación del exoma completo y predicción de epítomos ha revolucionado la identificación de neoantígenos vacunales personalizados¹⁷.

Sistema de entrega o vehículo

El sistema de entrega del antígeno desempeña un papel crucial en la estabilidad de la formulación, el direccionamiento hacia las CPA y la orientación funcional de la respuesta inmunitaria:

- Vectores virales, como adenovirus o poxvirus: se han utilizado ampliamente por su capacidad de transducción eficiente y activación inmunitaria, aunque su uso puede verse limitado por la inmunidad preexistente a estos virus².

- Bacterias atenuadas, como *Listeria monocytogenes*: actúan como vehículos inmunógenos capaces de estimular las inmunidades innata y adaptativa de forma potente. Han sido evaluadas en ensayos clínicos de fase temprana¹⁴.
- Células dendríticas *ex vivo* cargadas con antígenos tumorales: constituyen una estrategia personalizada aprobada en algunos contextos clínicos (como sipuleucel-T en el cáncer de próstata resistente a castración)¹⁶.
- Nanopartículas lipídicas: representan una plataforma emergente altamente eficiente, capaz de dirigir el antígeno a los ganglios linfáticos, protegerlo de la degradación enzimática y modular la liberación intracelular. Estas plataformas han sido fundamentales en el desarrollo de vacunas de ARNm tanto en oncología como en enfermedades infecciosas⁹⁻²⁰.

Adyuvantes inmunoestimulantes

La baja inmunogenicidad de los antígenos tumorales exige el uso de adyuvantes potentes que potencien la activación de las CPA y favorezcan la expansión clonal de linfocitos T efectores:

- Los agonistas de TLR han sido evaluados extensamente en combinación con vacunas terapéuticas. CpG (TLR9), Poly-ICLC (TLR3) y R848 (TLR7/8) son capaces de activar vías de señalización innata que favorecen la presentación antigénica y la polarización hacia una respuesta Th1^{14,15}.
- Las emulsiones oleosas, como Montanide ISA-51, permiten una liberación prolongada del antígeno en el sitio de inyección, aumentando la exposición a las CPA y promoviendo una respuesta inmunitaria mantenida².
- Las citocinas inmunoestimulantes, tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y la IL-2, se han usado para potenciar la migración y la maduración de CPA, así como la expansión de linfocitos T específicos. Pueden administrarse como coadyuvantes independientes o integrarse en el vector vacunal^{2,14}.
- Las plataformas con propiedades adyuvantes intrínsecas, como las nanopartículas lipídicas en las vacunas de ARNm, representan un enfoque de doble función: sirven tanto de vehículo como de estímulo inmunitario gracias a su composición química y su capacidad para activar receptores de la inmunidad innata^{19,20}.

Tipos de vacunas oncológicas

Las vacunas oncológicas se pueden clasificar en dos grandes grupos según su finalidad clínica: preventivas y terapéuticas^{2,15}.

Vacunas preventivas

Están dirigidas a prevenir infecciones virales oncológicas, causantes de procesos de carcinogénesis crónica. Aunque no actúan directamente sobre células tumorales ya existentes, su impacto en la prevención de ciertos tipos de cáncer ha sido significativo. Ejemplos destacados son:

- Vacuna contra el virus del papiloma humano: protege frente a serotipos oncogénicos (como el 16 y el 18), causantes de la mayoría de los cánceres cervicales, anales, vulvares y orofaríngeos².
- Vacuna contra el virus de la hepatitis B: reduce significativamente la incidencia de hepatocarcinoma al prevenir la infección crónica por el virus².

Estas estrategias son ejemplos exitosos del principio de inmunización profiláctica aplicada a oncología, si bien están limitadas a virus oncogénicos identificados.

Vacunas terapéuticas

A diferencia de las vacunas preventivas, las terapéuticas se administran a pacientes que ya presentan una neoplasia activa, con el objetivo de inducir una respuesta inmunitaria específica capaz de controlar o erradicar el tumor^{14,15}. Estas vacunas pueden diseñarse mediante diversos tipos de plataformas tecnológicas:

- Vacunas peptídicas: formuladas con epítomos tumorales sintéticos, suelen requerir adyuvantes potentes para superar su baja inmunogenicidad. Su especificidad depende de la compatibilidad con el antígeno leucocitario humano del paciente^{2,14} (Fig. 4).
- Vacunas basadas en ácidos nucleicos: incluyen ADN (como GX-188E, usada experimentalmente en el cáncer cervical) y ARNm (como V940, en desarrollo para el melanoma). Estas vacunas permiten una codificación multiepítopo y estimulan la inmunidad tanto humoral como celular. Las plataformas de ARNm han cobrado especial relevancia por su flexibilidad, seguridad y capacidad de producción rápida¹⁸⁻²⁰.

Platform	Vaccine: targets	Year, Phase, reference	Target cancer Sample number	Route	Results
Lipo-peptide	Tecemotide (L-BLP25); MUC1	2014, phase III, NCT00409188 [301]	Unresectable stage III NSCLC after chemoradiotherapy/1239	Subcutaneous	No improvement compared to placebo
Peptide	IMA901: ten tumor-associated peptides	2016, phase III, NCT01265901 [95]	HLA-A*02-positive, metastatic and/or locally advanced cell renal cell carcinoma/1171	Intradermal	No improvement compared to sunitinib
Peptide	Nelipepimut-S: E75 with GM-CSF	2019, phase III, NCT01479244 [101] 2020, phase IIb, NCT01570036 [102]	T1-T3, HER2 IHC 1+/2+, node-positive BC/758 HER2 IHC 1+/2+, FISH nonamplified BC, node positive and/or hormone receptor-negative BC/275	Intradermal	No improvement compared to placebo No improvement compared to GM-CSF alone
Peptide	GP2 with GM-CSF	2021, phase IIb, NCT00524277 [99]	HER2 1-3+, node-positive and high-risk node-negative BC/168	Intradermal	100% 5-year DFS in HER2 IHC 3+ BC
Peptide	OSE2101: peptides targeting five TAAs plus PADRE	2023, phase III, NCT02654587 [97]	HLA-A2-positive advanced NSCLC with resistance to immunotherapy/219	Subcutaneous	Improved median OS (11.1 vs 7.5 months) compared to chemotherapy
Peptide	IO102-IO103: IDO and PD-L1	2023, Phase II, NCT03047928 [105]	Anti-PD-1 naïve patients with metastatic melanoma/30	Subcutaneous	ORR: 80%, median PFS: 25.5 months
Peptide	GV1001: 16 amino acids from human telomerase reverse transcriptase	2024, phase III, NCT02854072 [302]	Untreated advanced PDAC with high serum eotaxin levels/148	Intradermal	Improved median OS (11.3 months) compared to chemotherapy alone (7.5 months)
Protein	MAGE-A3 protein combined with AS15	2016, phase III, NCT00480025 [303] 2018, phase III, NCT00796445 [304]	Resected stage IB, II, and IIIA MAGE-A3-positive NSCLC/2312 Resected, stage IIIB or IIIC, MAGE-A3-positive cutaneous melanoma/1345	Intramuscular	No improvement compared to placebo No improvement compared to placebo

NSCLC, non-small cell lung cancer; BC, breast cancer; IHC, immunohistochemistry; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; DFS, disease-free survival; OS, overall survival; ORR, overall response rate; PFS, proliferation-free survival; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma

Figura 4. Ensayos clínicos de fase II/III de vacunas frente al cáncer basadas en péptidos o proteínas. (Reproducida de ref. 22.)

- Vacunas celulares: utilizan células dendríticas *ex vivo* cargadas con antígenos tumorales. Un ejemplo paradigmático es el sipuleucel-T, aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a castración¹⁶. Estas vacunas permiten presentar múltiples antígenos en su conformación nativa, aunque su fabricación es compleja y personalizada.

Cada una de estas plataformas presenta ventajas y limitaciones específicas en términos de inmunogenicidad, especificidad antigénica, facilidad de producción y costes asociados. La elección de la plataforma óptima depen-

de del tipo de tumor, la carga mutacional, el microambiente tumoral y la logística clínica disponible.

AVANCES CLÍNICOS

El campo de las vacunas oncológicas ha experimentado un giro hacia estrategias personalizadas, orientadas a adaptarse al perfil mutacional individual de cada paciente^{15,17,21}. Este avance ha sido posible gracias a la mejora en las tecnologías de secuenciación de nueva generación, el desarrollo de algoritmos bioinformáticos capaces de predecir epítomos inmunogénicos y la disponibilidad de plataformas versátiles como las vacunas basadas en ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas^{17-19,21}.

Diversos estudios en curso evidencian el potencial clínico de este enfoque:

- V940 (Moderna/Merck): vacuna de ARNm personalizada que codifica múltiples neoantígenos tumorales identificados en pacientes con melanoma resecado. En un ensayo de fase IIb, la combinación de V940 con pembrolizumab redujo significativamente la tasa de recurrencia tumoral y mejoró la supervivencia libre de progresión. En la actualidad se encuentra en fase III²⁴.
- IO102-IO103: vacuna peptídica bifuncional que dirige la respuesta inmunitaria frente a las proteínas inmunosupresoras IDO y PD-L1. En combinación con pembrolizumab, ha mostrado respuestas inmunitarias robustas y mejoras en la tasa de respuesta en melanoma avanzado y carcinoma escamoso de pulmón²².
- Autogene cevumeran (BioNTech): vacuna de ARNm personalizada dirigida a neoantígenos en pacientes con cáncer de páncreas. En un estudio de prueba de concepto, demostró inducción de respuestas T específicas y reducción del riesgo de recaída posquirúrgica cuando se administró tras la resección y el tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia²³.

Estas vacunas se administran frecuentemente en combinación con inhibidores de puntos de control inmunitario, como anti-PD-1 o anti-CTLA-4, con el objetivo de contrarrestar la inmunosupresión tumoral y potenciar la activación de células T específicas^{13,26,34}. Esta sinergia terapéutica ha mostrado resultados prometedores en tumores como el melanoma y los cánceres de pulmón, vejiga y páncreas, consolidándose como un pilar emergente en la oncología de precisión^{15,30,34}.

RETOS, ESTRATEGIAS Y DIRECCIONES DE DESARROLLO

Retos en el desarrollo clínico de vacunas contra el cáncer

A pesar de los avances significativos en modelos preclínicos, muchas vacunas oncológicas han fracasado en su transición a la práctica clínica. Entre los factores causantes de este fracaso destacan la selección subóptima de antígenos, el diseño no optimizado de los ensayos clínicos y la profunda inmunosupresión impuesta por el microambiente tumoral^{2,27} (Tabla 2).

En los enfoques iniciales se priorizaron antígenos compartidos con tejidos normales, lo cual redujo su inmunogenicidad y favoreció la inducción de mecanismos de tolerancia central o periférica². Por otra parte, numerosos ensayos clínicos no consideraron adecuadamente la heterogeneidad molecular y clínica de los pacientes, ni incorporaron biomarcadores inmunitarios de respuesta que permitan una estratificación adecuada²⁷.

El microambiente tumoral inmunosupresor continúa representando una barrera crítica para la eficacia vacunal. La infiltración de células T reguladoras y macrófagos M2, la expresión de PD-L1 en células tumorales y la secreción de citocinas inmunosupresoras (como TGF- β e IL-10) dificultan la activación y expansión de linfocitos T citotóxicos, incluso en presencia de una vacuna inmunógena²⁸.

A pesar de estos retos, el campo ha experimentado una revitalización significativa en la última década. En la actualidad hay decenas de ensayos clínicos en curso que evalúan vacunas oncológicas en diversas neoplasias, como melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, glioblastoma, cáncer de mama triple negativo y adenocarcinoma pancreático³¹. Este resurgimiento ha sido impulsado por el desarrollo de vacunas personalizadas basadas en la secuenciación del exoma completo y la predicción de neoantígenos^{21,23}, el uso de plataformas modernas de administración (como el ARNm encapsu-

Tabla 2. Principales obstáculos clínicos en vacunas contra el cáncer.

Obstáculo	Consecuencia
Baja inmunogenicidad	Respuesta inmunitaria insuficiente
Heterogeneidad tumoral	Escape de clones no reconocidos
Microambiente inmunosupresor	Inhibición de células T efectoras

lado en nanopartículas lipídicas)^{18,19,29} y las combinaciones racionales con inhibidores de puntos de control inmunitario (como anti-PD-1 o anti-CTLA-4)^{25,32}. Estos avances están redefiniendo el papel de las vacunas como componente central de estrategias inmuno-oncológicas personalizadas.

Estrategias y direcciones en el desarrollo clínico de vacunas contra el cáncer

Las vacunas terapéuticas contra el cáncer afrontan numerosos retos que abarcan desde limitaciones biológicas, como la heterogeneidad tumoral y la tolerancia inmunitaria, hasta barreras tecnológicas y regulatorias. No obstante, los avances recientes están proponiendo soluciones innovadoras que podrían transformar radicalmente su aplicabilidad clínica.

Combinación con inmunoterapia

Una de las estrategias más prometedoras es la combinación de vacunas con inhibidores de puntos de control inmunitario, como los anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1 y anti-CTLA-4. Las vacunas inducen linfocitos T específicos frente a antígenos tumorales, mientras que los inhibidores de puntos de control inmunitario contrarrestan los mecanismos de escape inmunitario del microambiente tumoral, lo que permite una acción citotóxica más efectiva³². En el melanoma, Sahin et al.³² demostraron que esta combinación puede incrementar significativamente las tasas de respuesta objetiva y prolongar la supervivencia libre de progresión.

Personalización de vacunas con neoantígenos

El enfoque de vacunas personalizadas basadas en neoantígenos derivados de mutaciones somáticas individuales ha ganado protagonismo gracias a su alta especificidad y bajo riesgo de tolerancia central. Mediante secuenciación del exoma y del transcriptoma tumoral se identifican epítomos únicos para cada paciente, que luego pueden formularse en plataformas de ARNm o péptidos sintéticos¹⁷. Los estudios clínicos pioneros, como los de Ott et al.¹⁷ y Hilf et al.³³, han demostrado que este enfoque puede inducir respuestas T policlonales y reducir las recaídas tras la resección quirúrgica en el melanoma y el glioblastoma, respectivamente.

Aplicación en enfermedad mínima residual

La utilización de vacunas en contextos de enfermedad mínima residual tras cirugía o terapia de consolidación representa una nueva frontera en

oncología preventiva. Sahin et al.³² reportaron que una vacuna ARNm administrada en pacientes con melanoma tratados previamente con anti-PD-1 indujo una memoria inmunitaria robusta y redujo de manera significativa la tasa de recurrencia. Esta estrategia se está evaluando en ensayos de fase II y III para el cáncer de páncreas y el cáncer de vejiga sin invasión del músculo^{23,30}.

Innovación tecnológica: plataformas de ARNm y nuevas vías de administración

Las plataformas de ARNm permiten una producción rápida y adaptable, con la posibilidad de codificar múltiples neoantígenos en una sola formulación. Además, presentan un perfil de seguridad favorable y pueden combinarse con nanopartículas lipídicas que funcionan simultáneamente como vehículo y adyuvante^{18,19}. Maruggi et al.¹⁸ y Pardi et al.²⁰ describieron cómo estas tecnologías, en un principio desarrolladas para enfermedades infecciosas, han sido adaptadas con éxito al entorno oncológico, mostrando una potente inmunogenicidad y unas respuestas clínicas relevantes.

Asimismo, se están explorando nuevas vías de administración, como la intratumoral o la intranodal, con el objetivo de maximizar la eficacia inmunológica sin aumentar la toxicidad sistémica²⁹.

PERSPECTIVAS REGULADORAS Y COMERCIALES

Pese al creciente entusiasmo científico y clínico en torno a las vacunas terapéuticas contra el cáncer, su incorporación en la práctica clínica habitual aún se encuentra con importantes barreras regulatorias, logísticas y comerciales.

Uno de los principales desafíos es la complejidad del proceso de producción, especialmente en el caso de vacunas personalizadas basadas en neoantígenos. Estas requieren la obtención de muestras tumorales, secuenciación genómica, análisis bioinformático para predecir epítomos inmunogénicos, diseño individualizado de antígenos y fabricación en un tiempo clínicamente relevante³⁶. Si bien este proceso es técnicamente viable, presenta importantes limitaciones en términos de escalabilidad, costes y trazabilidad operativa en entornos hospitalarios³⁵.

Desde el punto de vista regulatorio, la Food and Drug Administration y la Agencia Europea de Medicamentos están reformulando sus marcos

de evaluación para adaptarse a estas nuevas terapias. Han surgido mecanismos, como la designación *Breakthrough Therapy* en los Estados Unidos y la vía *PRIME* en Europa, diseñados para acelerar el desarrollo de inmunoterapias que muestren señales clínicas preliminares prometedoras. Un ejemplo es la vacuna V940 (Moderna/Merck), que recibió la designación *Breakthrough* en combinación con pembrolizumab para tratamiento adyuvante en el melanoma resecado, tras demostrar una reducción significativa en la tasa de recaída en un ensayo de fase II²⁴.

En el plano comercial, el desarrollo de plataformas como las vacunas de ARNm ha reactivado el interés de la industria farmacéutica global, con importantes inversiones en infraestructura de producción bajo normas GMP, centros de secuenciación rápida y alianzas estratégicas entre empresas de biotecnología y grandes farmacéuticas^{18,24}. El desarrollo conjunto de V940 es un ejemplo de esta sinergia.

A pesar de estos avances, persisten interrogantes no resueltos sobre la viabilidad de tales productos en los sistemas sanitarios públicos, su coste-efectividad, el acceso equitativo y la estandarización de biomarcadores y resultados clínicos que permitan su aprobación e implementación a gran escala^{27,36}.

CONCLUSIÓN

Las vacunas oncológicas, lejos de ser una utopía, se perfilan como herramientas clave en la oncología de precisión. La combinación de las tecnologías -ómicas, las nuevas plataformas de entrega y la integración con otras inmunoterapias allana el camino hacia una inmunoprevención y una terapia tumoral más efectivas y personalizadas. Su éxito dependerá de si se superan las barreras técnicas y regulatorias, consolidando un nuevo paradigma terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J.* 2006;26:154-58.
2. Melief CJM, van Hall T, Arens R, Ossendorp F, van der Burg SH. Therapeutic cancer vaccines. *J Clin Invest.* 2015;125:3401-12.
3. Ott PA, Bhardwaj N. Impact of vaccines on cancer immunotherapy. *JAMA Oncol.* 2020;6:379-80.
4. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013;39:1-10.

5. Mellman I, Chen DS, Powles T, Turley ST. The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype. *Immunity*. 2023;56:2188-205.
6. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. 5th ed. New York: Garland Science; 2001.
7. Murphy K, Weaver C. *Janeway's Immunobiology*. 10th ed. New York: Garland Science; 2022.
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
9. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunoediting and immunotherapy. *Immunity*. 2004;21:137-48.
10. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:235-71.
11. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases — elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol*. 2014;27:16-25.
12. Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature*. 2015;523:231-35.
13. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell*. 2015;161:205-14.
14. Melief CJM, van Hall T, Arens R, Ossendorp F, van der Burg SH. Therapeutic cancer vaccines. *J Clin Invest*. 2015;125:3401-12.
15. Saxena M, van der Burg SH, Melief CJ, Bhardwaj N. Therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Cancer*. 2021;21:360-78.
16. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:411-22.
17. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Jing S, Bozym DJ, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*. 2017;547:217-21.
18. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a transformative technology for vaccine development to control infectious diseases. *Mol Ther*. 2019;27:757-72.
19. Hou X, Zaks T, Langer R, Dong Y. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mater*. 2021;6:1078-94.
20. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:261-79.
21. Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke B-P, Simon P, Löwer M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*. 2017;547:222-6.
22. Zhou Y, Wei Y, Tian X, Wei X. Cancer vaccines: progress and perspective. *J Hematol Oncol*. 2025;18:30.
23. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, Olcese C, Pang N, Patterson E, et al. Personalized neoantigen vaccine for pancreatic cancer. *Nature Med*. 2023;29:165-73.
24. Moderna Inc. Press Release. Moderna and Merck's V940 receives Breakthrough Designation. 2023. Disponible en: <https://investors.modernatx.com>.
25. Ott PA, et al. Combination immunotherapy: vaccines and checkpoint blockade. *Nature Rev Clin Oncol*. 2020;17:205-15.

26. Melief CJ, van Hall T, Arens R, Ossendorp F, van der Burg SH. Therapeutic cancer vaccines. *J Clin Invest*. 2015;125:3401-12.
27. Van Allen EM, et al. Clinical impact of cancer vaccine design and biomarker strategies. *Science*. 2022.
28. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol*. 2013;14:1014-22.
29. Fan T, Zhang M, Yang J, Zhu Z, Cao W, Dong C. Cancer vaccine innovation. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8:450.
30. Sahin U, Türeci Ö. Personalized cancer vaccination. *ESMO IO Proceedings*. 2023. Disponible en: <https://esmo.org>.
31. ClinicalTrials.gov (consultado Mayo 2025).
32. Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, Jabulowsky RA, Vormehr M, Gold M, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature*. 2020;585:107-12.
33. Hilf N, Kuttruff-Coqui S, Frenzel K, Bukur V, Stevanović S, Gouttefangeas C, et al. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma. *Nature*. 2019;565:240-5.
34. Sahin U, Türeci Ö. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science*. 2018;359:1355-60.
35. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*. 2015;348:62-8.
36. Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Shukla SA, Blank C, Zimmer L, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*. 2022;375:256-60.

Papel de las vacunas en la lucha frente a las resistencias antimicrobianas

LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

El problema de la resistencia a los antibióticos

Los antibióticos constituyen un hito de la medicina al lograr aplacar el azote que suponían numerosas enfermedades infecciosas que condenaban a aquellos que las sufrían. Sus beneficios llegan incluso más lejos, contribuyendo a alargar la esperanza de vida media y permitiendo, en gran medida, lograr importantes avances en numerosos campos de la medicina, como los trasplantes, la quimioterapia, la cirugía, las prótesis, etc. No es de extrañar que, en 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarase que «el acceso a antimicrobianos eficaces es un requisito fundamental de la medicina moderna».

No obstante, Alexander Fleming ya advertía en 1945 de que «existe el peligro de que [los gérmenes] resulten habituados a resistir a la penicilina». Efectivamente, el uso ilimitado, irracional, inadecuado o indiscriminado —en definitiva, el mal uso— de los antimicrobianos conduce a la aparición, la diseminación y la selección de microorganismos resistentes. La resistencia a los antibióticos amenaza su efectividad y el progreso logrado gracias a ellos. Este mal uso tiene lugar no solo en los humanos, sino también en los ámbitos de la veterinaria y medioambiental. Por tanto, hoy día parece haber acuerdo unánime en que cualquier estrategia en la lucha contra la

resistencia a los antimicrobianos pasa por un enfoque multisectorial teniendo en cuenta estos tres ámbitos, en lo que se ha denominado «Salud única» (*One Health*) o «Salud planetaria».

Resulta difícil todavía cuantificar el problema sanitario que representan las resistencias a los antimicrobianos; una primera y reciente aproximación cifraba en 4,95 millones las muertes asociadas y en 1,27 millones las muertes directamente relacionadas con ellas¹, y solo en Europa se estimaban en 541.000 las muertes asociadas y 133.000 las muertes directamente relacionadas. Según datos del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) publicados en el año 2022, la carga sanitaria en años de vida ajustados por discapacidad en los países miembros de la Unión Europea aumentó de 909.488 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 813.858–1.013.060) en 2016 hasta 1.101.288 (IC95%: 988.803–1.222.498) solo 3 años después². Las estimaciones variaban enormemente entre países de un mismo entorno, donde Grecia e Italia se encontraban a la cabeza con 585/100.000 habitantes y 508/100.000 habitantes, respectivamente, frente a 116/100.000 habitantes en España y los países nórdicos con unas estimaciones todavía más bajas. No obstante, no se debe considerar en países concretos, ya que la resistencia a los antibióticos es un problema global que no entiende de fronteras, y más aún en el actual mundo interconectado en el que vivimos. El número de muertes atribuibles estimadas por el ECDC pasó de 30.730 (IC95%: 26.935–34.836) en el año 2016 a 38.710 (IC95%: 34.053–43.748) en 2019. En España, según los datos del ECDC, en 2015 se estimó una mortalidad directa de 1899 personas. No obstante, probablemente esté muy infraestimada, ya que si se extrapolan los datos de un estudio tras un corte semanal de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica en 82 hospitales españoles, en 2018, la mortalidad alcanzada habría sido de 35.400 personas, una cifra 30 veces superior a la de fallecidos por accidentes de tráfico en nuestro país en 2017³.

La OMS ha denominado a este problema «pandemia silenciosa», y la Organización de las Naciones Unidas (ONU), de forma similar, «tsunami silencioso», habida cuenta de que no es percibido como un problema sanitario actual por las autoridades ni por la sociedad, pero lo cierto es que, si no se actúa, se estima que en el año 2050 la resistencia a los antibióticos será causa de la muerte de hasta 10 millones de personas en el mundo, una persona cada 3 segundos, cifra mayor que la que hoy día ocasiona el cáncer⁴.

Obviamente, la elevada morbilidad ocasionada por la resistencia a los antibióticos representa, a su vez, un importante problema económico.

El tratamiento de una infección por una bacteria multirresistente puede resultar hasta siete veces más costoso que el tratamiento frente al mismo microorganismo sensible a los antibióticos⁵. Esta brecha puede ampliarse más aún entre distintos países. El tratamiento de una tuberculosis multirresistente en los Estados Unidos de América puede llegar a costar hasta 80 veces más que el mismo tratamiento en India, debido a los costes médicos y de personal asociados. Si no se hace nada, el Banco Mundial ha estimado una caída del producto interior bruto mundial para el año 2030 del 1,1% en el mejor escenario posible, que puede alcanzar hasta el 3,8% en el peor escenario, representando pérdidas superiores a 1 millón de millones de dólares anuales o a 3,4 millones de millones anuales, respectivamente. El daño económico sería visible en el comercio, en la ganadería y, por supuesto, en los costes sanitarios, que podrían ascender en 2030 hasta 1,2 millones de millones de dólares en el peor escenario previsto. Esta gran amenaza para la economía global repercutiría directamente en la población, con 8 millones de personas empujadas a la extrema pobreza en el mejor escenario de resistencia a los antibióticos para el año 2030 o hasta 28 millones en el peor escenario para 2050⁵.

La lucha contra las resistencias antimicrobianas

Desde hace años, la OMS ha trabajado en resoluciones relacionadas con el uso racional de los medicamentos, pero en realidad no fue hasta el año 2014, en la 67.^a Asamblea, tras evaluar el documento del grupo de trabajo para la resistencia a los antibióticos, cuando alertó seriamente del grave problema que supone, asumió el liderazgo para su contención, reconoció el enfoque de «Salud única» como el necesario para hacer frente al problema, propuso la creación de un grupo de trabajo junto a la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la entonces Oficina Internacional de Epizootias (OIE), actualmente Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA), y finalmente instó a todos los gobiernos a reconocer el problema global y a emplear recursos legislativos y financieros para hacer frente a la lucha. La ONU reaccionó convocando una reunión de alto nivel de la Asamblea General que en 2016 acogió a los jefes de Estado y de Gobierno, y otros representantes. Para poder tomar conciencia de la relevancia de este encuentro, baste recordar que fue la cuarta reunión de la ONU sobre cualquier asunto sanitario hasta entonces. La reunión dio lugar a una declaración en la que se reafirmaba el plan de contención y se establecía el

compromiso de crear y poner en marcha planes nacionales de acción frente a la resistencia a los antimicrobianos. Tras la reunión, 178 países crearon sus planes, pero menos de una quinta parte los pusieron en marcha o destinaron recursos para ello, lo que provocó que el 26 de septiembre de 2024 la ONU mantuviese una segunda reunión de alto nivel sobre resistencia a los antibióticos, de la cual, en palabras de la OMS, debía emanar «una declaración que será juzgada por la implementación de sus recomendaciones y no por las palabras plasmadas en el documento»⁶. La reunión estaba llamada a acelerar las acciones nacionales, regionales y multisectoriales globales para redirigir la lucha frente a la resistencia a los antimicrobianos. En ella se incluyeron dianas y acciones específicas con la intención de reducir el número anual de muertes por bacterias resistentes en un 10% para el año 2030.

En la Unión Europea, en el año 2011 ya se había acordado un Plan de acción contra la amenaza creciente de las resistencias bacterianas, y en 2022 se incluyó la resistencia a los antimicrobianos como una de las tres serias amenazas transfronterizas, junto a los patógenos de alto potencial pandémico y las amenazas químicas, biológicas, radiológicas y nucleares. En el año 2023 se concedió un plazo de solo 1 año a los países que aún no habían implementado sus planes para hacerlo.

En España, admirablemente, ya en junio de 2014 se había aprobado el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), que desde entonces ha venido actualizándose y ampliándose dinámicamente⁷.

Todas las estrategias en la lucha frente a las resistencias reúnen como tres pilares fundamentales los siguientes: 1) la prevención de la infección para reducir la necesidad del uso de antimicrobianos; 2) la optimización del tratamiento antibiótico para minimizar la presión selectiva y el desarrollo de resistencias; y 3) el descubrimiento y empleo de nuevos antimicrobianos. A esos tres pilares se suman aumentar la vigilancia epidemiológica y mejorar el conocimiento y la concienciación sobre la resistencia a los antibióticos.

LAS VACUNAS COMO SOLUCIÓN A LAS RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS

Reconocimiento de las vacunas en la lucha contra la resistencia a los antibióticos e inclusión en los planes nacionales

En el año 2016, la OMS, en su Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos, enmarcado en su tercer objetivo (Reducir la incidencia de las infecciones con medidas eficaces de saneamiento, higiene

y prevención de la infección), incluye un punto específico donde insta a que «debe alentarse la vacunación, cuando sea pertinente como medida de prevención de las infecciones», lo cual es recogido también por la ONU ese mismo año. Tan solo 8 años más tarde, en la anteriormente mencionada Declaración de la ONU de 2024, el papel de las vacunas adquiere una relevancia mucho mayor, con numerosas menciones a lo largo de todo el documento reclamando a los Estados miembros, por ejemplo, la promoción y la priorización de su uso, la expansión de la financiación en investigación, mejoras en su acceso equitativo y la integración de la vacunación en los planes de acción, asegurando su alineamiento con las estrategias nacionales de inmunización⁶. La OMS, en 2024, también menciona como octavo objetivo específico para reducir el desarrollo de resistencia a los antibióticos el «acceso a las vacunas y a la inmunización ampliada para manejar la resistencia a los antibióticos» dentro del primero de los cuatro pilares (prevención) (Fig. 1)⁸. En España, el PRAN, desde 2017, también reconoció en su documento actualizado la vacunación como herramienta necesaria en la lucha contra las resistencias a los antibióticos, e incluso protagonizó algunos de los mensajes en sus campañas dirigidas a la población general.

Razones fundamentales de la contribución de las vacunas

En primer lugar, las vacunas diseñadas frente a los principales microorganismos resistentes podrán, de una manera directa, evitar la infección por estos, y probablemente por aquellos más íntimamente relacionados. Además, algunas vacunas podrían evitar la colonización por microorganismos resistentes, disminuyendo su transmisión entre la población y evitando que provoquen una posterior infección.

En segundo lugar, de manera indirecta, las vacunas pueden contribuir a disminuir el uso de los antimicrobianos, que es uno de los principales y más conocidos factores implicados en el desarrollo, la selección y la diseminación de resistencias. En este caso no se trataría necesariamente de vacunas desarrolladas frente a microorganismos con potencial de generar resistencias, sino de cualquier vacuna que evite la infección o la colonización bacteriana, especialmente aquellas que provoquen infecciones muy prevalentes, como las respiratorias y las urinarias.

Además, en tercer lugar, algunas vacunas podrían tener el potencial para reducir el consumo de antibióticos muy por encima de lo que se esperaría por prevenir la infección. Sería el caso de una vacuna frente a una

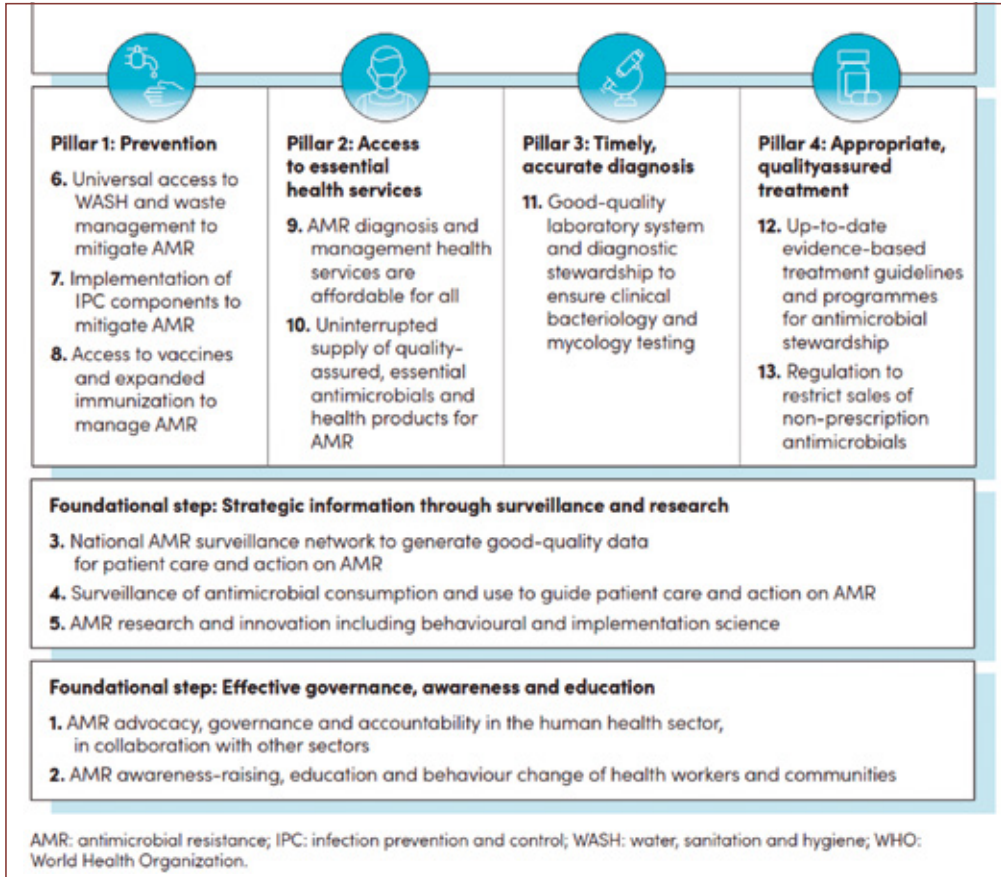


Figura 1. Objetivos de la Organización Mundial de la Salud para reducir y enlentecer el desarrollo de las resistencias a los antimicrobianos. (Reproducida de ref. 8.)

bacteria (p. ej., *Streptococcus pyogenes*) que fuese la única que requiere tratamiento antibiótico de todos los agentes que producen un mismo síndrome (p. ej., faringoamigdalitis). De esta forma, la presentación del síndrome en un vacunado excluiría la causa bacteriana y evitaría el uso empírico de antibióticos.

En cuarto lugar, las bacterias multirresistentes suelen requerir tratamiento con antimicrobianos de mayor espectro o con combinaciones de varios antibióticos y durante largos periodos de tiempo, y por tanto con amplio potencial de presión selectiva, por lo que evitando su uso mediante la vacunación, además de su efecto directo, al mismo tiempo nos podemos beneficiar de su efecto indirecto.

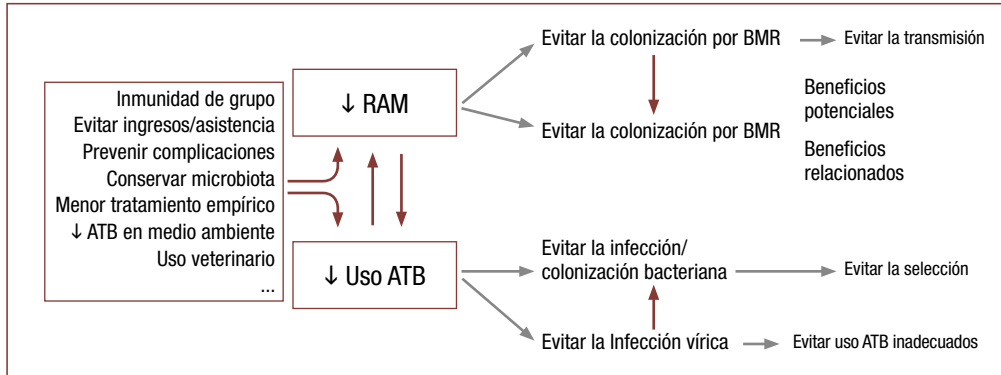


Figura 2. Razones fundamentales de la contribución de las vacunas en la lucha frente a las resistencias a los antimicrobianos. ATB: antibióticos; BMR: bacterias multirresistentes; RAM: resistencias antimicrobianas.

Igualmente, en quinto lugar, aunque las infecciones víricas no se combatan con antibióticos, al predisponer a la sobreinfección bacteriana y dificultar el diagnóstico diferencial con las infecciones bacterianas, es muy frecuente su empleo, en muchos casos de forma inadecuada, por lo que las vacunas frente a virus, especialmente los respiratorios, pueden contribuir de forma notoria a disminuir el mal uso de los antimicrobianos.

Al prevenir las infecciones, las vacunas evitan complicaciones, asistencias a centros sanitarios, ingresos hospitalarios, etc., disminuyendo a su vez la posibilidad de contacto con microorganismos resistentes o de recibir tratamientos antibióticos empíricos. Todo este beneficio puede verse potenciado gracias a la inmunidad de grupo que puede conferir el empleo poblacional de las vacunas. Todo ello conservando la microbiota, ya que su efecto sobre ella es muy inferior al de otras estrategias, y evitando así complicaciones relacionadas con la disbiosis, como trastornos del eje intestino-cerebro, alteraciones de la inmunidad, obesidad, infecciones por microorganismos que ocupen nichos, nuevos tratamientos antibióticos, etc. (Fig. 2).

Metas y objetivos a conseguir mediante el empleo de las vacunas

La OMS publicó en el año 2020 lo que podría considerarse un documento marco, como anexo técnico a la Agenda de Inmunización 2030, en el que describe una visión de la vacunación para contribuir por completo, de forma sostenida y con equidad, a la prevención y el control de las resistencias a los antimicrobianos⁹. Divide las acciones en tres grandes metas, cada una de ellas con distintos objetivos.

La primera meta es aumentar el empleo de vacunas ya aprobadas para poder maximizar el efecto en la resistencia a los antibióticos. Entre los objetivos detallan aumentar la cobertura de vacunas con impacto en la resistencia a los antibióticos, actualizar las guías de recomendación y normativa tanto en el área de la vacunación como en la de resistencia a los antibióticos para incluir el papel de las vacunas en el control de las resistencias, y mejorar la concienciación y el entendimiento del papel de las vacunas para limitar las resistencias a los antibióticos mediante comunicación efectiva, educación y formación.

La segunda meta es acelerar el desarrollo de nuevas vacunas que contribuyan a la prevención y el control de las resistencias a los antibióticos. Entre los objetivos concretos se encuentran reducir la brecha para la financiación en investigación y desarrollo (I+D) de nuevas vacunas con potencial sobre un impacto global en la resistencia a los antibióticos, y desarrollar mecanismos regulatorios y políticos para acelerar la aprobación y el uso de nuevas vacunas que puedan reducir la resistencia a los antibióticos.

La tercera meta es avanzar en la expansión del conocimiento del impacto de las vacunas en la resistencia a los antibióticos, así como compartirlo. Como objetivos principales, el documento señala mejorar las metodologías y aumentar la recogida y el análisis de datos para asegurar el impacto de las vacunas en la resistencia a los antibióticos, y desarrollar indicadores concretos que permitan visualizar el valor de las vacunas en la reducción de toda la carga socioeconómica y en salud pública de las resistencias a los antibióticos.

Aprovechamiento de las vacunas para reducir el impacto de las resistencias

Se espera lograr un efecto sanitario (reducir la mortalidad y la morbilidad por resistencia a los antibióticos, disminuir las enfermedades relacionadas o derivadas, reducir la urgencia de la amenaza de resistencia a los antibióticos alargando el uso de los antimicrobianos actuales o evitar intervenciones alternativas más cruentas), un impacto económico (disminuir los costes relacionados con la asistencia y los costes indirectos de la resistencia a los antibióticos), un impacto ético y social (asegurar la equidad y la justicia social, beneficio en poblaciones de mayor riesgo como inmunodeprimidos, ancianos, embarazadas, etc.), y un impacto microbiológico (evitar la aparición de nuevas resistencias a los antibióticos y conservar el microbioma).

Globalmente, las vacunas contribuyen de alguna manera a la consecución de 14 de los 17 Objetivos del Desarrollo Sostenible de la Agenda 2030.

EJEMPLOS DE VACUNAS EN LA LUCHA CONTRA LAS RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS

La OMS estableció en 2017 el listado de patógenos con potencial resistencia a los antibióticos prioritarios para guiar el descubrimiento, la investigación y el desarrollo de nuevos antimicrobianos. Los divide en tres grupos de acuerdo con la preocupación que generan. La morbilidad, la mortalidad, la incidencia y la prevalencia de cada uno de estos patógenos es muy variada, y fruto de la combinación de estos factores encontraremos aquellos patógenos con mayor potencial impacto sanitario. Respecto a las vacunas frente a estos, la OMS las dividió en cuatro grupos según la factibilidad de su disponibilidad (Fig. 3)¹⁰. En el primer grupo se incluyen aquellas frente a las que ya existe alguna vacuna disponible: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* ser. Typhi y *Mycobacterium tuberculosis*. No obstante, en este grupo se podrían incluir muchas más vacunas comercializadas que contribuyen de manera indirecta a la lucha contra la resistencia a los antibióticos mediante la reducción del consumo de estos. El mayor beneficio se obtendrá de aquellas vacunas con mayor impacto en la salud, de aquellas en desarrollo con mayor probabilidad de éxito en I+D, y de aquellas que presenten mayores facilidades de implementación y aceptación para lograr altas coberturas.

Vacunas frente a la enfermedad neumocócica

Las vacunas antineumocócicas son probablemente el paradigma del éxito de las vacunas en la lucha frente a las resistencias, al demostrar el enorme potencial para reducir las no solo entre los vacunados, sino también en la población no vacunada. La introducción en los Estados Unidos de América, en el año 2000, de la vacuna conjugada heptavalente (VNC-7) en el calendario de los lactantes permitió apreciar en solo 4 años un descenso global de las cepas de neumococo resistentes a la penicilina del 57%, y de la enfermedad neumocócica invasora multirresistente del 84%⁹. Su empleo condujo a una reducción de las cepas resistentes en niños del 64% y en adultos ≥ 65 años del 45%¹¹. Una década más tarde, la introducción en 2010 de la vacuna conjugada tridecavalente (VNC-13) logró disminuir los casos por

Pipeline Feasibility Group	Description	Pathogens	Recommendations
Very high  Group A	AMR priority pathogens for which licensed vaccines already exist	• <i>Salmonella enterica</i> ser. Typhi • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> type b • <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Increase coverage of authorized vaccines in line with WHO immunization targets to maximise impact on AMR Accelerate the development of effective vaccines against TB.
High  Group B	AMR priority pathogens for which a vaccine candidate is in late-stage development (Phase 3) and vaccines would be suitable to target AMR infections caused by these priority pathogens in the coming years	• Extraintestinal pathogenic <i>Escherichia coli</i> (ExPEC) • <i>Salmonella enterica</i> ser. Paratyphi A • <i>Neisseria gonorrhoeae</i> • <i>Clostridioides difficile</i>	Accelerate the development of a vaccine for these pathogens
Moderate  Group C	AMR priority pathogens for which a vaccine candidate has either been identified in early clinical trials or been identified as a feasible vaccine target during expert review. Vaccines may be feasible solutions to target AMR infections, with moderate feasibility of vaccine development	• Enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i> (ETEC) • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • Non-typhoidal <i>Salmonella</i> • <i>Campylobacter</i> spp. • <i>Shigella</i> spp.	Continue the development of a vaccine for these pathogens and expand knowledge of potential for vaccine impact and other tools to combat the AMR threat
Low  Group D	AMR priority pathogens for which no vaccine candidate has been identified in clinical development and therefore vaccines are not a feasible solution to target AMR infections in the foreseeable future, hence vaccine development feasibility is low	• <i>Acinetobacter baumannii</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Enterobacter</i> spp. • <i>Enterococcus faecium</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Helicobacter pylori</i>	Research and investment should explore alternative methods of control, including treatments and effective infection prevention, and should ensure access to clean water and adequate sanitation and hygiene facilities

Figura 3. Vacunas y potencial beneficio en la lucha frente a la resistencia a los antimicrobianos. (Reproducida de ref. 10.)

cepas resistentes a la penicilina, a las cefalosporinas, a las tetraciclinas y a los macrólidos un 83%, un 81%, un 81% y un 63%, respectivamente, entre 2009 y 2013⁹ (Fig. 4).

La reducción de la enfermedad neumocócica gracias a la vacunación en lactantes menores de 2 años supuso un rápido e importante descenso en el consumo de antibióticos en la comunidad que se mantuvo durante 5 años, como pudo apreciarse en Israel, donde se estimó una reducción anual de la razón de tasas de incidencia en la prescripción de antibióticos dispensados al comparar los periodos posterior (2015–2018) y previo a la vacunación (2005–2009) de hasta 344,7 (IC95%: 358,4–370,9) por 1000¹².

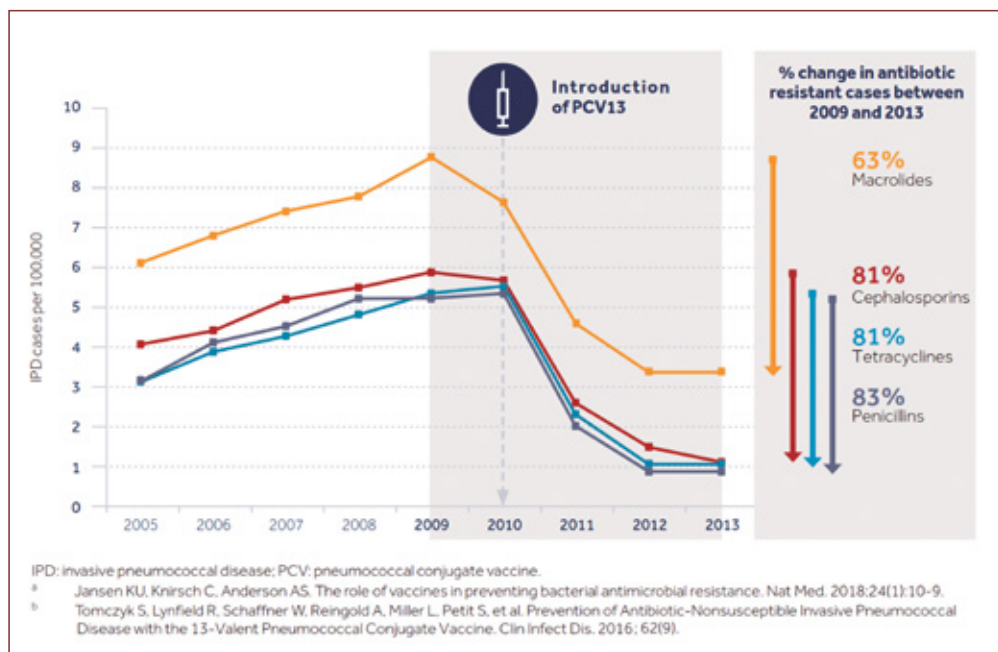


Figura 4. Impacto de la introducción de la vacuna conjugada antineumocócica tridecaavalente en la reducción de casos por cepas resistentes a distintos antibióticos. (Reproducida de ref. 9.)

En 77 países de ingresos bajos y medios con un programa implementado de vacuna antineumocócica conjugada (VNC-10 o VNC-13) se calculó en 2018 una cobertura vacunal con al menos tres dosis en niños de entre 2 y 5 años del 66,8%. Se estima que el efecto directo con esta cobertura evita 23,8 millones de episodios de infección respiratoria aguda tratada con antibióticos al año en niños de entre 2 y 5 años, lo que supone un descenso del 42,4% en el consumo de antibióticos por infecciones respiratorias. Con una cobertura universal se prevendrían 21,7 millones de episodios adicionales, lo que supondría un descenso adicional en el consumo del 38,7%¹³.

En otro modelo se obtuvieron datos similares al estimar que el empleo de la VNC-13 en 75 países de baja renta podría disminuir hasta un 47% el consumo de antibióticos si se alcanzase una cobertura universal, lo que supondría hasta 11,4 millones menos de tratamientos antibióticos al día¹⁴. Estos estudios nos enseñan que disponer de una vacuna comercializada, en uso desde hace años y que ha demostrado un gran valor en la reducción de las resistencias, no es suficiente, y que la lucha pasa también por aumentar el acceso a la vacuna en las regiones donde la cobertura vacunal es baja y la carga de enfermedad es alta.

Un estudio de coste-efectividad realizado en los Estados Unidos de América valoró mediante un modelo de base poblacional una estrategia de repesca con una dosis de la nueva vacuna conjugada antineumocócica icosaavalente (VNC-20) en el 63% de los niños menores de 60 meses vacunados previamente con VNC-13. Se estimó que 7,9 millones de dosis de vacuna prevendrían durante 10 años (2022-2032) adicionalmente 582.302 episodios de otitis media aguda, 5469 casos de enfermedad neumocócica invasora, 50.286 ingresos por neumonía, 218.240 neumonías ambulatorias, 1800 muertes, 720.938 prescripciones antibióticas y 256.889 infecciones resistentes a los antibióticos¹⁵.

Según las estimaciones de la OMS, el empleo en niños y ancianos de una vacuna antineumocócica con una eficacia del 25% frente a cualquier causa de infección de vías respiratorias bajas, logrando una cobertura del 90%, prevendría 33 millones de dosis diarias definidas (DDD) asociadas a resistencia, y aumentaría a casi el doble (60 millones) con una eficacia del 50% y una cobertura del 90%⁸.

Vacunas frente a la fiebre tifoidea

Salmonella ser. Typhi produce la fiebre tifoidea, una enfermedad aún endémica en numerosos países, con una incidencia global de 10-20 millones de casos al año. Se cree que la mitad de los casos en el mundo se producen en India¹⁶. Sin tratamiento antibiótico, la fiebre tifoidea presenta una mortalidad de hasta el 25%. Esto explica el temor que genera en la población y el abuso de antibióticos ante la menor sospecha de un cuadro similar en países donde además el acceso a los antibióticos no está lo suficientemente controlado. Se ha estimado que se pueden llegar a tratar entre 3 y 25 personas por cada caso. Esto supone alrededor de 50 millones de prescripciones antibióticas al año, lo que ha conducido a un aumento de las cepas de *Salmonella* ser. Typhi con algún tipo de resistencia, que se estima del 74%¹⁷.

La introducción de una vacuna conjugada, como recomienda la OMS desde 2018, con una eficacia del 80% durante al menos 3 años tras una única dosis, puede cambiar el panorama de la enfermedad y de la resistencia a los antibióticos. Un programa vacunal en niños a los 9 meses de edad con campañas de repesca a los 15 años en 73 países elegibles por GAVI evitaría un 46-74% de los casos, lo que disminuiría la prevalencia de las cepas resistentes un 16%¹⁷. Tras 10 años de vacunación se evitarían 42,5 millones (IC95%: 24,8-62,8) de casos y 506.000 (IC95%: 187.000-1.900.000) muertes producidas por *Salmonella* ser. Typhi resistente a las fluoroquinolonas,

y 21,2 millones (IC95%: 16,4–26,5) de casos y 342.000 (IC95%: 135.000–1.500.000) muertes por cepas multirresistentes. En Pakistán, donde se estima hasta un 70% de resistencia en algunas zonas del país, se calcula que esta estrategia prevendría 1,2 millones de casos de la enfermedad en 10 años, de los que 895.000 habrían sido multirresistentes⁹.

Vacunas frente a la tuberculosis

La infección latente por *M. tuberculosis* afecta a 1,8 billones de personas en el mundo, y 10 millones sufren la enfermedad⁶. A pesar de los grandes avances en el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis, que en las dos primeras décadas del siglo *xxi* han salvado 74 millones de vidas, sigue habiendo mucho margen para la mejora. En el año 2020 se detectaron más de 150.000 casos de tuberculosis resistente a la rifampicina (TBC-RR), y la OMS estima que solo se detecta una tercera parte, proyectando que al año ocurren medio millón de casos en el mundo. Hasta el 85% de estas cepas pueden presentar resistencia también a la isoniazida, considerándose entonces multirresistentes (TBC-MDR)¹⁸. Por ello, la TBC-MDR/TBC-RR sigue representando una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Solo una de cada tres personas con TBC-MDR/TBC-RR tuvo acceso al tratamiento en 2021. La vacuna disponible actualmente, la BCG, no actúa frente a formas latentes y tiene escasa eficacia en adultos y para prevenir la tuberculosis pulmonar. De acuerdo con un modelo matemático, una futura vacuna con una eficacia del 50% para reducir la enfermedad activa, empleada en 30 países seleccionados por acumular el 90% de la incidencia global de casos resistentes a la rifampicina en el año 2018, administrada a adolescentes de 15 años junto con campañas de repesca de 2 años cada 5 años con coberturas del 72–75%, podría evitar el 10% (IC95%: 9,7–11) de los casos de TBC-RR y el 7,3% de las muertes, y junto al resto de las medidas diagnósticas y terapéuticas podría ascender hasta el 14% de los casos y el 31% de las muertes¹⁹.

Otras vacunas

La vacuna conjugada frente a *H. influenzae* tipo b es otro buen ejemplo. Esta vacuna lleva muchos años utilizándose y ha logrado un descenso espectacular en la incidencia de enfermedad, haciendo que casi haya desaparecido en los niños, así como las cepas productoras de betalactamasas.

En España se apreció un descenso en la prevalencia de la resistencia a la ampicilina y en los fenotipos de resistencia entre los años 1996 y 2007²⁰. Aun siendo su empleo universal, hay margen de mejora en las coberturas mundiales. Una cobertura del 90% en los niños todavía evitaría 15 millones de DDD al año⁸.

La tosferina es una infección de la que parece que no podemos desprendernos, pues recientemente hemos sufrido un nuevo brote que en los países de la Unión Europea ha ocasionado más de 32.000 casos entre enero y marzo de 2024. Solo en España, entre octubre de 2023 y julio de 2024 se declararon 25.012 casos, con cinco fallecimientos y hospitalización del 2,9% de los casos. A este problema de los continuos brotes se asocia ahora la emergencia de cepas resistentes a los macrólidos, que se están diseminando rápidamente en los países de Extremo Oriente²¹.

La gripe es causa común de aumento de la prescripción de antimicrobianos, en algunos casos justificados por la predisposición a una sobreinfección bacteriana, pero la mayoría de las veces injustificados. Un estudio realizado en Ontario en 2009 ya describió un descenso del 64% en la prescripción de antibióticos gracias a la vacunación contra la gripe, equivalente a aproximadamente 144.000 prescripciones anuales²². En los Estados Unidos de América, en un estudio realizado en 2020, controlando diferencias socioeconómicas, acceso al sistema sanitario, centros infantiles, clima, efectividad vacunal y diferencias estatales, se encontró que un aumento en la cobertura vacunal de la gripe del 10% se asociaría a una disminución de la prescripción de antibióticos del 6,5%, equivalente a 14,2 (IC95%; 6,0-22,4) prescripciones menos por cada 1000 individuos²³. Un metaanálisis realizado en 2023 encontró una asociación positiva entre la vacunación frente a la gripe y una menor proporción de personas recibiendo tratamiento antibiótico posteriormente (relación promedio: 0,71), así como un menor número de prescripciones o de días de uso de antibiótico tras la vacunación antigripal (riesgo relativo: 0,63)²⁴.

El virus respiratorio sincitial (VRS) también se asocia a un incremento en el consumo de antimicrobianos. El empleo de la vacuna en las embarazadas para evitar la infección en los lactantes en los primeros 6 meses de vida, en un ensayo clínico realizado en 11 países, logró una incidencia un 12,9% menor de prescripción de antibióticos en lactantes menores de 3 meses comparados con los que recibieron placebo²⁵. Cuando se trataba de prescripciones asociadas a infección respiratoria de vías bajas, la eficacia vacunal era del 16,6%. Esto equivaldría a evitar 4,8 cursos de antibióticos

por cada 100 recién nacidos en los primeros 3 meses de vida. En adultos, en los Estados Unidos de América, un modelo de Markov multicohorte estimó que administrando la vacuna adyuvada frente al VRS a 56,7 millones de personas ≥ 60 años se evitarían 2,95 millones de infecciones respiratorias agudas asociadas al VRS durante 3 años, y 1.343.915 prescripciones antibióticas en el mismo periodo²⁶.

En un análisis de episodios de diarrea en menores de 2 años en ocho países de alta prevalencia (Bangladesh, Brasil, India, Nepal, Perú, Pakistán, Sudáfrica y Tanzania), el rotavirus representó la segunda causa de prescripción de antibióticos, detrás de *Shigella* sp.; en concreto, hasta el 8,6% de todos los casos de diarrea tratada con antibióticos, lo que representa 10,9 cursos antibióticos por 100 niños y año²⁷. La administración de la vacuna contra el rotavirus en la India a los niños menores de 5 años, solo con una escasa cobertura del 17,8%, logró disminuir la prevalencia de la infección un 33,7%, la mortalidad un 38,3% y el uso de antibióticos un 21,8% (rango: 18,6-25,2%)²⁸. Con esta estrategia, aplicada a 73 países de baja renta, se estima una efectividad vacunal para prevenir episodios de diarrea tratada con antimicrobianos del 11,4% en niños de 0-23 meses¹³. Con las coberturas logradas en el año 2018 (77,3%), supone la prevención de 13,6 millones de episodios tratados con antibióticos en niños de 0-23 meses, lo que en un escenario de cobertura universal supondría 18,3 millones adicionales, representando el 42,1% del total de los antibióticos empleados para la diarrea por rotavirus.

En un análisis conjunto de la mayoría de estas vacunas publicado en *The Lancet* en 2024 por Lewnard et al.²⁹, se encontró que la vacunación universal con las vacunas conjugada antineumocócica, conjugada frente a *H. influenzae*, materna frente al VRS, estacional frente a la gripe, oral frente al rotavirus y RTS,S frente a la malaria, en los niños de países de ingresos bajos y medios, podría reducir el consumo de antibióticos cada año en 1637 millones de DDD, lo que representa el 15,1% del consumo total de antibióticos actual. Teniendo en cuenta el efecto directo sobre la prevención de muertes asociadas a la resistencia a los antibióticos por estos patógenos, y el efecto indirecto sobre la prevalencia de resistencia a los antibióticos por la reducción de su consumo, se estimó que las vacunas podrían prevenir 181.500 muertes anuales asociadas a la resistencia a los antibióticos, representado un 4,2% de todas las muertes asociadas a dicha resistencia. Y a esto habría que sumar el importante papel de la vacuna frente a *Salmonella* ser. Typhi, no contemplada en este análisis.

Incluso algunas vacunas tan habituales frente a virus como el sarampión o la varicela pueden aportar un importante valor indirecto para evitar

el desarrollo de resistencias. El ahorro actual en costes de antibióticos y antivirales con una cobertura vacunal frente a la varicela del 80%, en comparación con la no vacunación, se ha estimado en 78 millones de dólares al año en los Estados Unidos de América gracias a evitar 702.695 prescripciones antibióticas anuales³⁰.

CONCLUSIÓN

Las vacunas se consolidan como una herramienta muy importante en la lucha contra las resistencias a los antibióticos, y pueden ayudar a minimizar el impacto futuro de estas sobre la morbilidad y la economía global. La vacunación no es un arma individual y debe ser integrada junto al resto de las intervenciones para, de manera sinérgica, facilitar el control de las resistencias. Su contribución deriva del impacto directo sobre la prevención de infecciones y colonizaciones por bacterias potencialmente resistentes, así como del impacto indirecto principalmente al contribuir al menor uso de antibióticos. Para ello debemos aumentar las coberturas de vacunación, acelerar el desarrollo clínico de nuevas vacunas y avanzar en el reconocimiento de las vacunas en la lucha contra las resistencias bacterianas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399: 629-55.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. Stockholm: ECDC; 2022.
3. Registro Hospitalario de Pacientes Afectados por las Resistencias Bacterianas. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2018. (Consultado el 15 de junio de 2025.) Disponible en: https://seimc.org/contenidos/noticias/2018/seimc-Registro_de_Pacientes_BMR.pdf.
4. O'Neill J. Vaccines and alternative approaches: reducing our dependence on antimicrobials. Review on Antimicrobial Resistance; 2016. (Consultado el 15 de junio de 2025.) Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/Vaccines%20and%20alternatives_v4_LR.pdf.
5. World Bank. Drug-resistant infections: a threat to our economic future. Washington, DC: World Bank; 2017. (Consultado el 15 de junio de 2025.) Disponible en: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/pdf/final-report.pdf>.
6. Political Declaration of the High-level Meeting on Antimicrobial Resistance. United Nations; 2024. (Consultado el 15 de junio de 2025.) Disponible en: <https://www.un.org/wp-content/uploads/sites/108/2024/09/FINAL-Text-AMR-to-PGA.pdf>.

7. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN). (Consultado el 15 de junio de 2025.) Disponible en: <https://resistenciaantibioticos.es/es>.
8. World Health Organization. Estimating the impact of vaccines in reducing antimicrobial resistance and antibiotic use: technical report. Geneva: WHO; 2024. (Consultado el 15 de junio de 2025.) Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240098787>.
9. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354:1455-63.
10. World Health Organization. Bacterial vaccines in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: WHO; 2022. (Consultado el 15 de junio de 2025.) Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052451>.
11. Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Syrjänen R, Ruokokoski E, Puumalainen T, et al. Vaccine effectiveness of the pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against clinically suspected invasive pneumococcal disease: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:717-27.
12. Danino D, van der Beek BA, Givon-Lavi N, Greenberg D, Ben-Shimol S, Dagan R. Unraveling the impact of pneumococcal conjugate vaccines on ambulatory antibiotic drug consumption in young children: an interrupted time-series analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;73:1268-78.
13. Lewnard JA, Lo NC, Arinaminpathy N, Frost I, Laxminarayan R. Childhood vaccines and antibiotic use in low- and middle-income countries. *Nature*. 2020;581:94-9.
14. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen JA, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet*. 2016;387:168-75.
15. Rozenbaum MH, Huang L, Cane A, Arguedas A, Chapman R, Dillon-Murphy D, et al. Cost-effectiveness and impact on infections and associated antimicrobial resistance of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in US children previously immunized with PCV13. *J Med Econ*. 2024;27:644-52.
16. John J, Bavdekar A, Rongsen-Chandola T, Dutta S, Gupta M, Kanungo S, et al. Burden of typhoid and paratyphoid fever in India. *N Engl J Med*. 2023;388:1491-500.
17. Birger R, Antillón M, Bilcke J, Dolecek C, Dougan G, Pollard AJ, et al. Estimating the effect of vaccination on antimicrobial-resistant typhoid fever in 73 countries supported by Gavi: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:679-91.
18. Jansen KU, Gruber WC, Simon R, Wassil J, Anderson AS. The impact of human vaccines on bacterial antimicrobial resistance. A review. *Environ Chem Lett*. 2021;19:4031-62.
19. Fu H, Lewnard JA, Frost I, Laxminarayan R, Arinaminpathy N. Modelling the global burden of drug-resistant tuberculosis avertable by a post-exposure vaccine. *Nat Commun*. 2021;12:424.
20. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and

- changes over 11 years (1996–1997 to 2006–2007). *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2953–9.
21. Tang B, Hu X, Wu B, Zhao G, Yue M. Global antimicrobial resistance threats: insights from the resurgence of whooping cough. *J Infect.* 2024;89:106337.
 22. Kwong JC, Maaten S, Upshur RE, Patrick DM, Marra F. The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study. *Clin Infect Dis.* 2009;49:750–6.
 23. Klein EY, Schueller E, Tseng KK, Morgan DJ, Laxminarayan R, Nandi A. The impact of influenza vaccination on antibiotic use in the United States, 2010–2017. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofaa223.
 24. van Heuvel L, Paget J, Duckers M, Caini S. The impact of influenza and pneumococcal vaccination on antibiotic use: an updated systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2023;12:70.
 25. Lewnard JA, Fries LF, Cho I, Chen J, Laxminarayan R. Prevention of antimicrobial prescribing among infants following maternal vaccination against respiratory syncytial virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119:e2112410119.
 26. Molnar D, La EM, Verelst F, Poston S, Graham J, Van Bellinghen LA, et al. Public health impact of the adjuvanted RSVPreF3 vaccine for respiratory syncytial virus prevention among older adults in the United States. *Infect Dis Ther.* 2024;13:827–44.
 27. Brennhof SA, Platts-Mills JA, Lewnard JA, Liu J, Houpt ER, Rogawski McQuade ET. Antibiotic use attributable to specific aetiologies of diarrhoea in children under 2 years of age in low-resource settings: a secondary analysis of the MAL-ED birth cohort. *BMJ Open.* 2022;12:e058740.
 28. Gleason A, Kumar CK, Klein E, Laxminarayan R, Nandi A. Effect of rotavirus vaccination on the burden of rotavirus disease and associated antibiotic use in India: a dynamic agent-based simulation analysis. *Vaccine.* 2024;42:126211.
 29. Lewnard JA, Charani E, Gleason A, Hsu LY, Khan WA, Karkey A, et al. Burden of bacterial antimicrobial resistance in low-income and middle-income countries avertible by existing interventions: an evidence review and modelling analysis. *Lancet.* 2024;403:2439–54.
 30. Pawaskar M, Fergie J, Harley C, Samant S, Veeranki P, Diaz O, et al. Impact of universal varicella vaccination on the use and cost of antibiotics and antivirals for varicella management in the United States. *PLoS One.* 2022;17:e0269916.

Vacunación frente al virus de la gripe aviar de alta patogenicidad H5N1: estrategias, evidencia y perspectivas

INTRODUCCIÓN

La gripe aviar de alta patogenicidad (HPAI, *highly pathogenic avian influenza*) causada por el virus de la gripe A subtipo H5N1 representa una amenaza continua para la sanidad animal global y, de forma creciente, para la salud pública¹. Desde su emergencia en Asia a finales del siglo xx, el virus ha cruzado continentes y ha afectado a cientos de millones de aves, tanto de granjas como silvestres. No obstante, la situación del subtipo H5N1 comenzó a ser reconocida como un grave problema en mamíferos a partir de 2022², cuando se observaron por primera vez una serie de eventos caracterizados por:

- Mortalidad masiva en mamíferos silvestres, especialmente leones marinos, focas y nutrias en Sudamérica, América del Norte y otras regiones, con evidencia de transmisión entre individuos de la misma especie.
- Brote en visones de una granja en Galicia (España) en octubre de 2022, con transmisión horizontal entre animales, lo que fue interpretado como una señal de adaptación del virus a los mamíferos³.

- Casos documentados de infección en carnívoros silvestres (zorros, osos, lince, gatos salvajes) en Europa y América, con lesiones graves del sistema nervioso central y del aparato respiratorio.
- Infecciones confirmadas en gatos domésticos en Europa Central y en los Estados Unidos de América en 2023-2024, en algunos casos asociadas a consumo de carne cruda contaminada.

En 2024-2025, el hallazgo de virus H5N1 clado 2.3.4.4b en leche cruda y en ganado bovino lechero en los Estados Unidos de América ha intensificado la preocupación sobre la expansión y la adaptación del virus a nuevas especies de mamíferos domésticos^{1,4}.

Todos estos eventos sugieren una elevada plasticidad del virus H5N1 para cruzar la barrera interespecie y adaptarse a los mamíferos (Fig. 1), lo que incrementa el riesgo zoonótico y ha motivado una llamada a reforzar la vigilancia y el desarrollo de estrategias de control mucho más amplias, incluyendo el debate sobre la vacunación en especies no aviares. Al menos en las aves, la vacunación, junto con medidas de bioseguridad y vigilancia epidemiológica, se han consolidado como las principales herramientas de mitigación en aquellos países donde la eliminación mediante sacrificio no es factible o socialmente no es aceptada⁵. De hecho, la vacunación de aves frente al subtipo H5N1 se realiza de forma extensiva en algunos países del Sureste Asiático y del Norte de África, e incluso en algunos países europeos se realizaron programas de vacunación piloto en patos en 2023-2024⁶.

Teniendo en cuenta la marcada expansión mundial del virus de la gripe H5N1 en los últimos 5 años y el incremento significativo de la infección en mamíferos, incluida la especie humana, es lícito preguntarse la necesidad de vacunación en las personas. Por ello, el objetivo de este capítulo es analizar, desde una perspectiva integral, las estrategias de vacunación frente a la HPAI H5N1, incluyendo los tipos de vacunas disponibles, su eficacia inmunológica y epidemiológica, los factores que condicionan su implementación, y los desafíos regulatorios, comerciales y científicos que plantea su uso.

CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO Y RACIONAL DE LA VACUNACIÓN

Desde su identificación en Hong Kong en 1997, los virus H5N1 han evolucionado genéticamente en múltiples clados, algunos de los cuales han adquirido la capacidad de infectar a mamíferos y, en casos esporádicos, a

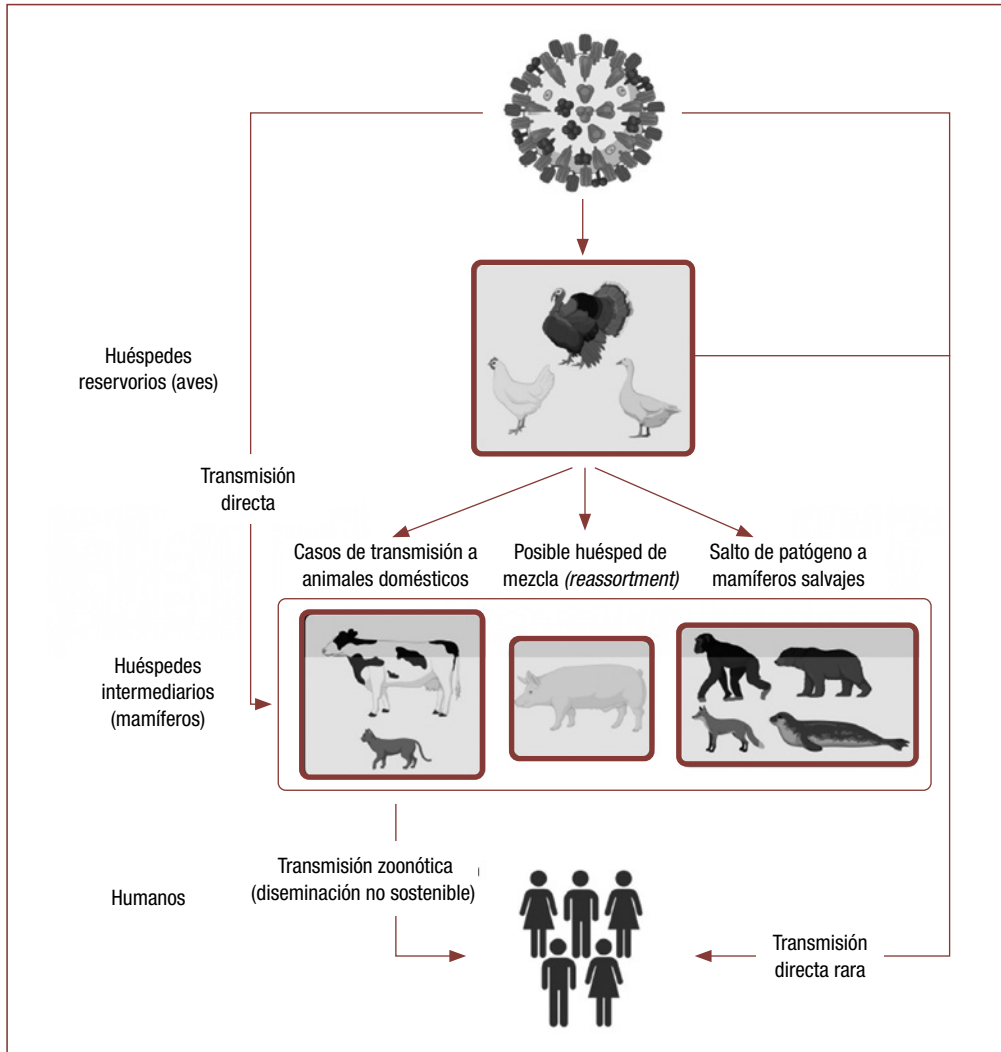


Figura 1. Diagrama de la transmisión zoonótica y vías de adaptación del huésped del virus de la gripe H5N1 clado 2.3.4.4b. El virus circula principalmente en aves silvestres y domésticas, con transmisión directa a varias especies de mamíferos, incluyendo ganado, gatos y fauna silvestre. Se considera que los cerdos son potenciales hospedadores que pueden transmitir y replicar el virus. Se han documentado eventos de salto a mamíferos silvestres y se ha confirmado la transmisión zoonótica a humanos. No obstante, en la actualidad, no hay evidencia de propagación sostenible entre humanos. (Reproducida de ref. 11.)

humanos⁷. La difusión del virus ha sido favorecida por las migraciones de aves silvestres y la estructura de la avicultura industrial y de traspatio en varias regiones del mundo. Si bien la eliminación rápida de los focos mediante el sacrificio sanitario ha sido efectiva en contextos específicos (como

en algunos países europeos), esta estrategia no siempre es viable en regiones donde el virus es endémico. En estos lugares, la vacunación de aves se plantea como una herramienta complementaria para⁸:

- Disminuir la mortalidad y los signos clínicos en animales infectados.
- Reducir la excreción viral y, por tanto, la diseminación.
- Facilitar la diferenciación entre animales infectados y vacunados.
- Mitigar el impacto económico y social de los brotes reiterativos.

De hecho, intentar controlar la infección en el origen (aves) implica impactar en la eventual cadena de infección, que puede llegar a mamíferos e incluso al ser humano en última instancia. Es cierto que la actuación preventiva se puede realizar básicamente en el ámbito de las aves domésticas⁹; su vacunación disminuiría la presión de infección en ellas y disminuiría la carga vírica, con muy baja posibilidad de transmisión a carnívoros que puedan ingerir carne de ave y casi negligible posibilidad de transmisión por vía aerosoles a las personas. Este es un escenario donde aplicaría de forma evidente el concepto «Una Salud»¹⁰. Por tanto, la vacunación de las aves se debe considerar como una herramienta más en el enfoque «Una Salud», y no puede ser la única en relación con el mundo animal. También es necesario cambiar el marco conceptual y trasladar la estrategia de bioseguridad en las granjas a un nivel superior, entendiendo bioseguridad en el ámbito regional o nacional⁶, e incluyendo aspectos como compartimentalización y zonificación geográfica¹¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), hasta febrero de 2025, había reportado 964 casos humanos de infección por el virus H5N1, con una tasa de letalidad del 48,3 %¹². La letalidad específica atribuida a los virus H5N1 del clado 2.3.4.4b es comparativamente menor, ya que hasta febrero de 2025 se han registrado 91 casos humanos, con dos muertes asociadas. Por otro lado, los casos humanos ocasionados por un clado genéticamente distinto (2.3.2.1c) parecen mostrar mayor gravedad, aunque los factores determinantes de la gravedad entre clados y subtipos siguen sin estar claros, en parte debido al carácter esporádico de las infecciones¹³. No obstante, hay que tener en cuenta que la infranotificación y las diferencias en la vigilancia epidemiológica entre países podrían llevar a sobreestimar la letalidad y, al mismo tiempo, subestimar la tasa real de infección por H5N1. Por poner un ejemplo, un estudio realizado en trabajadores de granjas lecheras en los Estados Unidos de América¹⁴ halló que hasta el 7% de los individuos

evaluados presentaban anticuerpos frente al H5N1, que es un porcentaje muy alto teniendo en cuenta el número de infecciones detectadas. De hecho, se considera que el riesgo de exposición al H5N1 para la población general ha aumentado tras la detección del virus en productos lácteos crudos en ese país. Aunque no se han confirmado infecciones humanas por esta vía, existen evidencias anecdóticas de infección en gatos tras el consumo de leche cruda¹⁵.

No obstante, los datos existentes hasta el momento indican que la transmisión sostenida de humano a humano no se ha documentado¹¹. Los casos identificados hasta la fecha en los Estados Unidos de América con la cepa del virus H5N1 clado 2.3.4.4b fueron en general enfermedades leves, sobre todo conjuntivitis, y de corta duración, predominantemente en adultos expuestos a animales infectados¹⁶. De hecho, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento antiviral de manera oportuna y no hubo fallecimientos. Solo en algunos casos muy concretos se ha asociado este virus con enfermedad respiratoria grave, y en general las personas afectadas se han recuperado¹³.

TIPOS DE VACUNAS PARA AVES Y PLATAFORMAS DISPONIBLES

En la actualidad existen varias categorías de vacunas ya utilizadas o en fase de desarrollo frente al virus HPAI H5N1 para animales⁸:

- Vacunas inactivadas convencionales: elaboradas a partir de virus inactivados, generalmente homólogos a las cepas circulantes. Requieren adyuvantes (como emulsiones oleosas) y administración parenteral. Su principal ventaja es la disponibilidad rápida y la amplia experiencia de uso. Sin embargo, su eficacia frente a variantes heterólogas puede ser limitada y no permiten diferenciar entre animales infectados y vacunados.
- Vacunas recombinantes vectorizadas: basadas en distintos virus aviares (virus herpes de pavo, virus de la enfermedad de Newcastle o virus de la viruela aviar) expresando hemaglutinina de H5, que pueden administrarse *in ovo* o al día de vida. Estas vacunas inducen inmunidad celular y humoral, y algunas permiten estrategias de diferenciación entre animales infectados y vacunados mediante pruebas serológicas.
- Vacunas de ARN mensajero: recientemente probadas en modelos aviares, han mostrado capacidad de inducir protección frente a cepas homólogas

y heterólogas. Una de ellas se ha utilizado en Francia en patos y ocas, y existen otras aún en fases preliminares de desarrollo. Su flexibilidad para actualizarse ante cambios antigénicos representa una ventaja relevante¹⁷.

Es importante destacar que los estudios de campo y experimentales han documentado una variable eficacia vacunal. En general, las vacunas inactivadas logran reducir significativamente la mortalidad y los signos clínicos, en especial cuando se utilizan en esquemas de múltiples dosis. Las vacunas vectorizadas han demostrado inducir inmunidad duradera y protección contra cepas divergentes, facilitando además su uso en explotaciones comerciales de gran escala. Un metaanálisis indica eficacias del 90-97% frente a la mortalidad en gallinas ponedoras vacunadas, pero una eficacia parcial frente a la infección y la excreción viral¹⁸. La protección se correlaciona con títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación superiores a 4 log₂, aunque esta correlación puede no ser absoluta frente a cepas emergentes.

A pesar de la eficacia clínica, la mayoría de las vacunas no logran bloquear por completo la transmisión del virus. Los pollos vacunados una sola vez pueden sobrevivir a la infección, pero seguir excretando el virus y transmitiéndolo a otras aves susceptibles¹⁹. Por ello, para reducir la ratio de reproducción (R0: número promedio de nuevos contagios que genera un individuo infectado en una población completamente susceptible) por debajo de 1 y cortar la cadena de transmisión es necesario asegurar una alta cobertura vacunal (>80%), usar vacunas con alto grado de similitud antigénica y complementarlo con medidas estrictas de bioseguridad.

CONSIDERACIONES REGULATORIAS Y COMERCIALES

El uso de vacunas en las aves puede generar restricciones al comercio internacional de productos avícolas, especialmente si no se aplica un sistema de vigilancia para diferenciar entre animales infectados y vacunados que garantice la ausencia de circulación viral. En la Unión Europea, la decisión de vacunar requiere la aprobación previa de la Comisión Europea y es imprescindible la implementación de programas de monitoreo serológico y virológico. No obstante, la política general de la Unión Europea actual es *stamping out*, es decir, sacrificar a las aves de las granjas afectadas, restricción de movimientos (hasta 10 km alrededor del foco de infección) y medidas estrictas de bioseguridad²⁰.

La decisión de eliminar las aves por sacrificio o de intentar prevenir y controlar la infección mediante vacunación se ha basado en parámetros casi exclusivamente económicos y comerciales. Para un país netamente exportador, la existencia de brotes clínicos en granjas comerciales implica una restricción a su comercio que, en caso de alargarse más de lo debido en el tiempo, sería catastrófica para el sector productivo. Por ello, en este tipo de países (incluida la Unión Europea) se ha optado en general por una política de sacrificio de los animales. Al contrario, en aquellos que básicamente soportan un mercado interno, la presión comercial es muy inferior, por lo que la preferencia tiende a ser la vacunación, incrementar la bioseguridad y regionalizar las zonas afectadas.

Sin embargo, ante la expansión del virus a especies mamíferas y el riesgo zoonótico creciente, varios países están reevaluando su postura frente a la vacunación, tanto para animales como para personas². Se debe entender que la infección por el virus H5N1 no es un problema estrictamente comercial, sino un problema de salud pública global, lo que debe suponer un giro en el abordaje de este agente infeccioso. Es cierto que el control en las aves salvajes es complicado, pero existen algunas estrategias clave para mitigar su propagación, como la vigilancia activa y pasiva para detectar casos clínicos y subclínicos, la gestión de hábitats para evitar el contacto con aves domésticas, y la implementación de medidas de bioseguridad en zonas de interacción¹¹. Aunque la vacunación no es viable a gran escala, podría considerarse en aves silvestres en cautividad o en peligro de extinción. Además, la sensibilización pública, la respuesta rápida ante mortalidades anómalas y la cooperación internacional a lo largo de las rutas migratorias de aves silvestres son fundamentales dentro del enfoque integral de «Una Salud». Es precisamente esta estrategia integradora entre ecosistemas, animales salvajes, animales domésticos y humanos la que debería fomentar el control y la prevención de la infección por el virus de la HPAI H5N1 a todos los niveles.

VACUNACIÓN EN LA ESPECIE HUMANA

Actualmente existen varias vacunas humanas registradas frente al virus de la HPAI que contienen H5N1, desarrolladas en el marco de estrategias de preparación ante una posible pandemia (Tabla 1). Estas vacunas, como Aundenz® (CSL Seqirus), Q-Pan H5N1® (GSK) y Arepanrix® (Sanofi Pasteur), han sido autorizadas principalmente en los Estados Unidos de América,

Tabla 1. Vacunas frente al virus de la HPAI que contienen H5 disponibles en la actualidad para la vacunación de personas.

Nombre comercial	Fabricante	Tipo de vacuna	Adyuvante	Clado/Cepa	Autorizada en	Indicaciones
Aflunov®	Novartis/CSL Seqirus	Subunidad inactivada (HA)	MF59	A/turkey/Turkey/1/2005 (clado 2.2.1)	Unión Europea (EMA)	Uso prepandémico en adultos y ≥6 meses
Audenz®	CSL Seqirus	Subunidad inactivada (HA)	MF59	A/indonesia 05/2005 (clado 2.1)	Estados Unidos (FDA, 2020)	Stock nacional para grupos de riesgo
Q-Pan H5N1®	GlaxoSmithKline (GSK)	Subunidad inactivada	AS03	A/indonesia 05/2005 (clado 2.1)	Estados Unidos, Unión Europea	Uso en adultos, parte de stock estratégico
Arepanrix®	Sanofi Pasteur	Subunidad inactivada	AS03	A/indonesia 05/2005 (clado 2.1)	Estados Unidos (FDA, 2007)	Uso en preparación pandémica
Panflu®	Sinovac (China)	Virus inactivado completo	—	A/Vietnam/1194/2004 (clado1)	China	Uso en stock nacional, trabajadores clave
LAIV H5N1® (intranasal)	AstraZeneca	Vacuna viva atenuada (spray nasal)	—	A/Vietnam/1203/2004 (clado1)	Unión Europea (EMA)	Autorizada como vacuna prepandémica
Seiken H5N1®	Denka Seiken (Japón)	Virus inactivado completo	—	A/Vietnam/1194/2004 (clado1)	Japón	Uso limitado, stock nacional

la Unión Europea, Canadá y Japón. Su uso está orientado a la protección de grupos de riesgo, como veterinarios, trabajadores de granjas avícolas y personal sanitario expuesto; se almacenan como *stock* estratégico y no están destinadas, por el momento, a campañas masivas de vacunación. Entre otras, destaca Aflunov®, una vacuna de subunidades adyuvantada con MF59, autorizada en Europa desde 2010 para uso prepandémico, cuya composición se basa en una cepa del clado 2.2.1 del virus H5N1. En 2024, la Agencia Europea de Medicamentos amplió su indicación para incluir a niños desde los 6 meses de edad. Aunque Aflunov® no ha sido aplicada de manera generalizada, representa una herramienta clave en los planes de respuesta ante emergencias sanitarias. Estas vacunas permiten una respuesta rápida en caso de que el virus adquiera capacidad de transmisión sostenida entre humanos.

Solo en Finlandia se ha vacunado a personas frente al virus HPAI H5N1, con Aflunov®. Se trató de una vacunación voluntaria basada en las recomendaciones del Instituto Finlandés de Salud y Bienestar²¹. Específica-

mente, se recomienda la vacuna para personas de 18 años o más que se encuentren en mayor riesgo debido a su trabajo u otras circunstancias. Esto incluye a trabajadores de granjas con animales destinados a peletería y aves de corral, veterinarios, personal de laboratorio que maneja muestras de gripe aviar y otras personas en contacto estrecho con animales potencialmente infectados.

DISCUSIÓN

La aparición creciente del virus H5N1 en mamíferos, incluyendo el ganado lechero y otros animales domésticos, incrementa el riesgo de que se produzcan reasociaciones genéticas y mutaciones con potencial pandémico en los humanos⁷. En caso de materializarse esta situación, podría desencadenar una crisis sanitaria caracterizada por unas altas transmisibilidad y letalidad, sin vacunas eficaces disponibles de forma inmediata. A diferencia de la pandemia de COVID-19, en la que las vacunas se desarrollaron rápidamente, la producción actual de vacunas antigripales —basada en una tecnología lenta, como es el cultivo en huevos— no es adecuada para una emergencia de rápida evolución². Por otro lado, la preparación para un eventual escalado de la producción de vacunas y de equipos de protección individual frente a la gripe interpela a los gobiernos, la industria, los reguladores y la comunidad científica dentro del contexto «Una Salud»²².

Aunque las plataformas vacunales más modernas muestran potencial, aún están en fases tempranas y no pueden cubrir la demanda global¹¹. Esto evidencia la necesidad urgente de acelerar el desarrollo de vacunas universales y tecnologías de nueva generación que ofrezcan protección amplia y duradera frente a múltiples subtipos de virus de HPAI.

Asimismo, se propone un cambio de paradigma hacia sistemas de vigilancia integrados bajo el enfoque «Una Salud», que conecten datos humanos, animales y ambientales, especialmente en regiones con alto riesgo de salto zoonótico. En este contexto, la inteligencia artificial puede transformar la preparación ante pandemias, mejorando la detección precoz y agilizando el desarrollo de vacunas y tratamientos, aunque no debe considerarse una solución aislada.

El riesgo de una nueva pandemia de gripe es real, considerando la historia de pandemias anteriores y la creciente circulación del virus H5N1, que desde 2021 ha provocado una alta mortalidad en aves silvestres y domésticas, y casos cada vez menos esporádicos en mamíferos. Aunque aún no se ha documentado una transmisión sostenida entre humanos,

la gravedad de los casos registrados indica la necesidad de una vigilancia continua y de estar preparados²². La OMS ha instado a los países a adoptar planes integrales de preparación frente a pandemias que incluyan medidas tanto sanitarias como farmacológicas, previendo escenarios con potencial catastrófico en términos de salud y economía global.

Las organizaciones internacionales, como la OMS, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA), han intensificado sus esfuerzos para contener la propagación del virus, promoviendo buenas prácticas ganaderas, vigilancia epidemiológica y preparación ante crisis sanitarias. Además, recomiendan impulsar el desarrollo de vacunas específicas para H5N1 y avanzar en ensayos clínicos en humanos. La investigación futura debe centrarse en mamíferos asintomáticos, tanto silvestres como domésticos, para comprender mejor la transmisión del virus y su patogenicidad, y mejorar los protocolos de vigilancia y respuesta ante posibles brotes.

La vacunación frente al HPAI H5N1 es una herramienta esencial para el control en regiones con circulación persistente del virus. Su eficacia depende no solo del tipo de vacuna utilizada, sino también de su implementación en un marco integral de bioseguridad, vigilancia y regulación. El avance hacia estrategias de vacunación más adaptativas y el desarrollo de nuevas tecnologías podrán mejorar sustancialmente el impacto de estas intervenciones en la protección aviar y la prevención zoonótica.

CONCLUSIONES

- Existe una panzootia de virus HPAI H5N1 en aves desde 2019-2020, así como múltiples brotes epizooticos en mamíferos desde 2022.
- En caso de adaptación del virus a la replicación eficiente en mamíferos, la posibilidad de generar variantes con más elevada capacidad de transmisión no es negligible.
- Existen vacunas frente al HPAI H5N1 para personas, cuyo potencial uso se orientaría a personal de riesgo.
- Prepararse para un eventual escalado de la producción de vacunas y equipos de protección individual frente a la gripe implica a los gobiernos, la industria, los reguladores y la comunidad científica.
- La HPAI es un claro exponente del concepto «Una Salud».

BIBLIOGRAFÍA

1. Lowen AC, Bowman AS, Runstadler JA, Baker AL, García-Sastre A, Hensley SE, et al. Controlling bird flu is urgent — for dairy, wildlife, poultry, pets, and people. *J Am Vet Med Assoc.* 2025;263:1192–5.
2. Possas C, Marques ETA, Oliveira A, Schumacher S, Siqueira MM, McCauley J, et al. Highly pathogenic avian influenza: pandemic preparedness for a scenario of high lethality with no vaccines. *Front Public Health.* 2025;13:1613869.
3. Agüero M, Monne I, Sánchez A, Zecchin B, Fusaro A, Ruano MJ, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in farmed minks, Spain, October 2022. *Euro Surveill.* 2023;28:2300001.
4. Sánchez-Rojas IC, Bonilla-Aldana DK, Solarte-Jiménez CL, Bonilla-Aldana JL, Acosta-España JD, Rodríguez-Morales AJ. Highly pathogenic avian influenza (H5N1) clade 2.3.4.4b in Cattle: a rising One Health concern. *Animals (Basel).* 2025;15:1963.
5. Hamad M, Amen O, Mahmoud M, Hassanin O, Saif-Edin M. Effectiveness of different avian influenza (H5) vaccination regimens in layer chickens on the humoral immune response and interferon- α signalling immune marker. *Vet Res Commun.* 2018;42:145–52.
6. Vergne T, Paul MC, Guinat C, Delpont M, Hayes BH, Lambert S, et al. Highly pathogenic avian influenza management policy in domestic poultry: from reacting to preventing. *Euro Surveill.* 2024;29:2400266.
7. Xie Z, Yang J, Jiao W, Li X, Iqbal M, Liao M, et al. Clade 2.3.4.4b highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses: knowns, unknowns, and challenges. *J Virol.* 2025;99:e0042425.
8. Kovács L, Farkas M, Dobra PF, Lennon G, Könyves LP, Rusvai M. Avian influenza clade 2.3.4.4b: global impact and summary analysis of vaccine trials. *Vaccines (Basel).* 2025;13:453.
9. Guinat C, Fourtune L, Lambert S, Martin E, Gerbier G, Pellicer AJ, et al. Promising effects of duck vaccination against highly pathogenic avian influenza, France, 2023–2024. *Emerg Infect Dis.* 2025;31:1468–71.
10. Koopmans MPG, Barton Behravesh C, Cunningham AA, Adisasmito WB, Almuhairei S, Bilivogui P, et al. The panzootic spread of highly pathogenic avian influenza H5N1 sublineage 2.3.4.4b: a critical appraisal of One Health preparedness and prevention. *Lancet Infect Dis.* 2024;24:e774–81.
11. Simancas-Racines A, Reytor-González C, Toral M, Simancas-Racines D. H5N1 avian influenza: a narrative review of scientific advances and global policy challenges. *Viruses.* 2025;17:927.
12. World Health Organization. The WHO cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003–2025. Geneva: WHO; 2025. (Consultado el 4-8-2025.) Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a\(h5n1\)-reported-to-who--2003-2025.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a(h5n1)-reported-to-who--2003-2025.pdf).
13. Capelastegui F, Goldhill DH. H5N1 2.3.4.4b: a review of mammalian adaptations and risk of pandemic emergence. *J Gen Virol.* 2025;106:002109.
14. Mellis AM, Coyle J, Marshall KE, Frutos AM, Singleton J, Drehoff C, et al. Serologic evidence of recent infection with highly pathogenic avian influenza A(H5) virus among

- dairy workers — Michigan and Colorado, June–August 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73:1004–9.
15. Narahariseti R, Weinberg M, Stoddard B, Stobierski MG, Dodd KA, Wineland N, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection of indoor domestic cats within dairy industry worker households — Michigan, May 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2025;74:61–5.
 16. Garg S, Reinhart K, Couture A, Kniss K, Davis CT, Kirby MK, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infections in humans. *N Engl J Med.* 2025;392:843–54.
 17. Wang Z, Tian C, Zhu J, Wang S, Ao X, He Y, et al. Avian influenza mRNA vaccine encoding hemagglutinin provides complete protection against divergent H5N1 viruses in specific-pathogen-free chickens. *J Nanobiotechnology.* 2025;23:55.
 18. Hsu SM, Chen TH, Wang CH. Efficacy of avian influenza vaccine in poultry: a meta-analysis. *Avian Dis.* 2010;54:1197–209.
 19. Poetri O, Bouma A, Claassen I, Koch G, Soejoedono R, Stegeman A, et al. A single vaccination of commercial broilers does not reduce transmission of H5N1 highly pathogenic avian influenza. *Vet Res.* 2011;42:74.
 20. European Medicines Agency. Update EMA on highly pathogenic avian influenza. (Consultado el 4-8-2025.) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-update-ema-highly-pathogenic-avian-influenza-hpai-e-bastino_en.pdf.
 21. Finnish Institute for Health and Welfare (THL). Lintuinfluenssarokote. (Consultado el 4-8-2025.) Disponible en: <https://thl.fi/aiheet/infektiaudit-jä-rokotukset/rokoitteet-olintuinfluenssarokote>.
 22. Goodman JL, Baylor NW, Katz R, Gostin LO, Bright RA, Lurie N, et al. Prepare now for a potential H5N1 pandemic. *Science.* 2025;387:1047.

Novedades en vacunología 2024-2025

**Cincuentenario del primer
calendario de vacunaciones
de España, 1975**

Novedades en vacunología 2024-2025

Cincuentenario del primer calendario de vacunaciones de España, 1975

«Las vacunaciones han salvado la vida de más de 154 millones de personas —el 95% corresponde a niños menores de 5 años— en el mundo, en los últimos 50 años, por la implementación de los calendarios de vacunaciones sistemáticas, sin contar los beneficios de la inmunización antivariólica.»¹

INTRODUCCIÓN

La exposición en este capítulo de las novedades más relevantes que han ocurrido en la vacunología desde el último curso de 2024 y durante el año 2025 (algunas ya se referenciaron en el libro *Vacunas 2024*) viene presidida este año por la conmemoración del cincuentenario del primer calendario de vacunaciones sistemáticas de implantación en toda España, elaborado por la Dirección General de Sanidad (DGS) en 1975, junto con diversas efemérides de otros calendarios y de la historia de la vacunología.

Como los tres siguientes capítulos se dedican de forma monográfica a los calendarios de vacunaciones e inmunizaciones de 2025 en España, con los cambios de algunas recomendaciones, no nos referiremos a ellos en las novedades de este año.

Comentaremos también las coberturas nacionales de vacunaciones e inmunizaciones en 2024, las nuevas vacunas e inmunizaciones, los cam-

bios en las fichas técnicas y algunas actualizaciones de recomendaciones y documentos.

50 AÑOS DEL PRIMER CALENDARIO DE VACUNACIONES DE ESPAÑA, 1975

Los programas de vacunaciones sistemáticas tienen por objeto proteger a la población de un país o de un área geográfica determinada frente a las infecciones prevalentes, si para ello se dispone de vacunas que sean seguras, inmunógenas, eficaces, efectivas y eficientes. El calendario de vacunaciones es la secuencia cronológica de vacunas que se administran formando parte del programa de vacunaciones sistemáticas.

Los calendarios de vacunaciones e inmunizaciones deben revisarse y actualizarse según los cambios epidemiológicos que se producen y la disponibilidad de nuevas vacunas. Por ello, un calendario nunca es definitivo, sino que se encuentra en un proceso dinámico, de actualización permanente, de acuerdo con el progreso científico en la obtención de nuevas vacunas, la eliminación o la emergencia y reemergencia de algunas infecciones, y los recursos económicos del sistema sanitario².

Este año 2025 se cumplen 50 años de la elaboración del primer calendario de vacunaciones que se implementó en España (1975), por la DGS, dependiente entonces del Ministerio de la Gobernación, que incluía vacunas frente a cinco enfermedades: viruela, poliomielitis, difteria, tétanos y tosferina. Las cuatro últimas habían sido objeto de campañas de vacunación desde 1963³ (Fig. 1). Su realización se inspiró en el pionero calendario de vacunación de la ciudad de Barcelona de 1973, impulsado por Pumarola y Prandi⁴.

La vacunación se inició en España en 1800, tan solo 2 años después de la publicación de Edward Jenner de su descubrimiento de la vacuna antivariólica (*An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolæ Vaccinæ, Or Cow-Pox*, 1798), el 14 de mayo de 1796, cuando vacunó al niño James Phipps, hijo de su jardinero⁵.

A principios de noviembre de 1800, el doctor Francesc Piguiïllem i Verdacer, nacido en Puigcerdà (Girona), pidió linfa vacunal al doctor Colon —que en París había hecho la primera inoculación a su hijo el día 8 de agosto—, la cual recibió el 3 de diciembre. El mismo día, al atardecer, Piguiïllem vacunó en Puigcerdà a los dos hijos de una señora a la que había prometido que serían los primeros que vacunaría, e inmediatamente después a otros

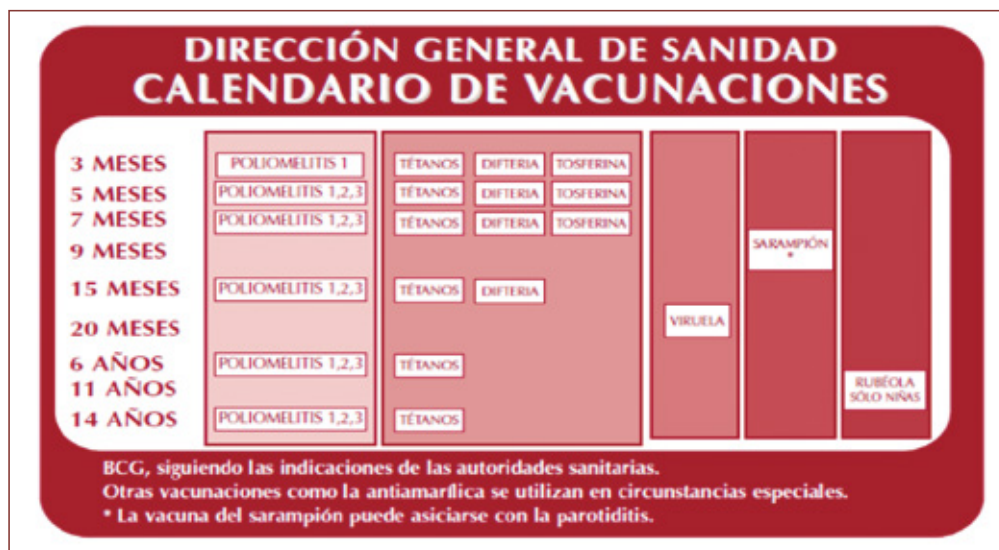


Figura 1. Calendario de vacunaciones de la Dirección General de Sanidad, 1975 (tres primeras columnas). En el calendario de 1977 se añadieron las vacunas del sarampión y de la rubéola.

dos párvulos, hijos de una hermana de aquella. Y a partir de aquí se inició la vacunación de la viruela en España⁵.

La vacunación antivariólica fue declarada obligatoria en España para toda la población en 1903. Una segunda vacuna, la antidiftérica, fue obligatoria para todos los niños desde 1943, y en 1944 la Ley de Bases de Sanidad Nacional estableció la obligatoriedad de la vacunación contra la viruela y la difteria. La viruela se erradicó en 1980 y la vacuna antidiftérica ya no es obligatoria⁶. Otras vacunas que se consideraron obligatorias durante estos años, pero solo ante ciertas circunstancias epidemiológicas, fueron la antitífoparática, la antituberculosa, la antirrábica, la antiamebílica, la anticolérica y la antipestosa.

El calendario de vacunaciones de 1975 se basó en las campañas nacionales de vacunación que se realizaron a partir de 1963 frente a la poliomiélitis, y desde 1965 también con la vacuna trivalente combinada antidiftérica-antitetánica-antitosferina (DTP), y se inspiró en el *Plan de vacunación continuada de la población infantil de Barcelona* de 1973⁴.

Este calendario de la ciudad de Barcelona de 1973 es el primer calendario de vacunaciones sistemáticas que se implementó en España, desde el nacimiento hasta los 14 años de edad. Se aplicó en una población de un área geográfica determinada (los nacidos en el término municipal de Barcelona a partir del 1 de enero de 1973, de padres que figuraran empadronados en

él como residentes), con un carnet individual de vacunación, unas hojas de control de las distintas etapas del calendario y un esmerado registro de las vacunaciones⁷.

La iniciativa fue desarrollada por una Comisión Municipal Intersectorial presidida por el doctor Agustí Pumarola Busquets, director del Instituto Municipal de Higiene del Ayuntamiento de Barcelona, con la participación de la Societat Catalana de Pediatria que presidía el doctor Francesc Prandi Farràs, y contó con la colaboración de su Comité de Expertos en Enfermedades Infecciosas, y del Departamento de Organización y Métodos del Ayuntamiento⁷.

El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Estados Unidos de América había publicado en 1964 su primer calendario con seis vacunas. Y un año después del calendario de Barcelona, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció, el 21 de mayo de 1974, el Programa Ampliado de Inmunización (PAI, o EPI por *Expanded Program Immunization*) para proteger a los niños de todos los países mediante la inmunización con siete vacunas.

El primer calendario implantado en toda España por la DGS en 1975 abarcaba hasta los 14 años e incluía cinco vacunas (antipoliomielítica, DTP y antivariólica), tres menos que el de Barcelona (que añadía las del sarampión, la rubeola y la tuberculosis). En 1977 se amplió el calendario estatal con las vacunas frente al sarampión y la rubeola (esta solo para las niñas) por la misma DGS, pero ahora dependiendo ya del recién creado Ministerio de Sanidad³ (Fig. 1). Se publicó un tercer calendario en 1980 sin modificaciones, y en 1981 se incluyó la vacuna triple vírica a los 15 meses en lugar de la monovalente del sarampión a los 9 meses, manteniendo la de la rubeola solo para las niñas a los 11 años y eliminando la antivariólica (Fig. 2).

45 AÑOS DEL PRIMER CALENDARIO DE UNA COMUNIDAD AUTÓNOMA: CATALUÑA EN 1980

A finales de 1979 se iniciaron las transferencias en materia de salud pública desde el Ministerio de Sanidad a las comunidades autónomas, lo que permitió, por ejemplo, que Cataluña fuese la primera en tener, por Resolución de 8 de febrero de 1980 (DOGC núm. 47, de 29.2.1980), su propio calendario de vacunaciones (Fig. 3). Desde entonces, la evolución que ha tenido el calendario, como consecuencia de la comercialización de nuevas vacunas e inmunizaciones, y también por la situación epidemiológica de



Figura 2. Calendario de vacunaciones del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, 1981.

3 meses	DTP	PO	
5 meses	DTP	PO	
7 meses	DTP	PO	
12 meses			TV
18 meses	DTP	PO	
4-6 anys	DT		
11 anys (nenes)			Rubèola
14-16 anys i cada 10 anys	Td		

Figura 3. Primer calendario de vacunaciones de una comunidad autónoma: Cataluña, febrero de 1980.

las enfermedades inmunoprevenibles, ha dado lugar a la publicación de 19 calendarios en Cataluña. Si se compara el primer calendario de Barcelona con el último publicado en Cataluña (2025), este último incluye 19 vacunaciones, lo que supone un aumento de más del doble en relación con las ocho del primero, o el triple si consideramos que la antivariólica ya no se utiliza por la erradicación de la enfermedad y que la antituberculosa ahora solo tiene unas indicaciones concretas. En los primeros años

de la década de 1980 todas las comunidades autónomas fueron elaborando sus propios calendarios.

30 AÑOS DEL PRIMER CALENDARIO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA, 1995

En la historia de los calendarios de vacunaciones infantiles en España ocupa un lugar destacado, por su actualización constante y basada siempre en la máxima evidencia científica que acompaña a su publicación anual, el elaborado por el Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (AEP). El comité se constituyó en mayo de 1994 bajo la inspiración y dirección de su fundador, el doctor Javier de Arístegui, y el primer calendario se publicó en 1995, con nueve vacunas (incluyó de forma pionera la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b [Hib]) (Fig. 4). El calendario se actualizó en 1999 y 2001, y desde 2003 se publica cada año, puntualmente el 1 de enero (en 2020 se publicaron dos calendarios). En total se han elaborado 27 calendarios, y el último (2025), respecto al primero, ha doblado el número de inmunizaciones (17 enfermedades inmunoprevenibles)⁹. En 2023, el calendario incluyó el anticuerpo monoclonal frente al virus respiratorio sincitial (VRS), siendo la AEP la primera sociedad científica en el mundo en hacerlo; un hito de la pediatría española.

La AEP proclama, en su *Manual de inmunizaciones en línea*, que «un objetivo prioritario es la consecución de un calendario único de vacunación

0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses	18 meses	6 años	11-12 años	14-16 años
	VPO DTP	VPO DTP	VPO DTP		VPO DTP	VPO DT		Td (5)
VHB (1)	VHB (2) Hib (3)		VHB Hib	Triple vírica (4)		Hib	Triple vírica	
							VHB (3 dosis)	
(1) Dosis al nacimiento (2) Puede darse entre 1-2 meses (3) Recomendación universal según situación epidemiológica y/o introducción de vacunas combinadas (4) Si la situación epidemiológica aconseja la vacunación antes de los 12 meses es necesario revacunar a los 15 (5) Revacunar cada 10 años								

Figura 4. Primer calendario de vacunaciones infantiles de la Asociación Española de Pediatría, 1995.

que sea de máximos, de forma que se mantenga el principio de igualdad en la prevención de la salud y el de racionalidad que facilite el cumplimiento de las inmunizaciones, tanto en los niños que cambien de comunidad autónoma como de lugar de residencia»¹⁰.

30 AÑOS DE LA APROBACIÓN DEL PRIMER CALENDARIO DEL CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD, 1995

Como ya se ha mencionado, el primer calendario de vacunaciones para toda España se implantó en 1975, pero a partir de 1979 se fueron transfiriendo desde el Ministerio de Sanidad diferentes competencias, entre ellas las vacunaciones, a las comunidades autónomas, y estas elaboraron sus propios calendarios vacunales.

Veinte años más tarde, en 1995, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó su primer calendario, que se publicó como *Calendario de vacunaciones 1996* e incluía ocho vacunas: difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis, sarampión, rubeola, parotiditis y hepatitis B¹¹ (Fig. 5). Alcanzaba hasta los 14 años, y a partir de esta edad se recomendaba una dosis de vacuna antidiftérica-antitetánica cada 10 años. La Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, creada en 1991, y sus grupos de trabajo han realizado una gran labor en la evaluación y la propuesta de programas

Aprobado por el Consejo Interterritorial el 24 de julio de 1995													
VACUNAS	2-3 meses	4-5 meses	6-7 meses	12 meses	15 meses	18 meses	6 años	7 años	10 años	11 años	13 años	14 años	
Poliomielitis	VPO1	VPO2	VPO3		VPO4	VPO5							
Difteria-Tétanos-Pertussis	DTP1	DTP2	DTP3		DTP4	DT						Td ⁽¹⁰⁾	
Sarampión-Rubeola-Parotiditis				TV1 ⁽¹⁰⁾						TV2			
Hepatitis B ⁽¹¹⁾										HB3 ⁽¹¹⁾			

⁽¹⁰⁾ En situación de especial riesgo una dosis a los 9 meses o antes
⁽¹¹⁾ Se aconseja proceder a la vacunación cada 10 años
⁽¹²⁾ También se vacunarán recién nacidos cuando las Autoridades Sanitarias lo estimen oportuno, así como a los recién nacidos hijos de madre portadora y a los grupos de riesgo

Figura 5. Primer calendario de vacunaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, aprobado en 1995.

de vacunación, y en el gran desarrollo del calendario de vacunaciones e inmunizaciones.

Con las transferencias del Ministerio a las comunidades autónomas se empezaron a desarmonizar los calendarios, es decir, aparecieron diferencias en la incorporación de vacunas, así como distintas pautas y estrategias para las mismas vacunaciones¹². La propuesta del calendario del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud tuvo por finalidad unificar criterios y métodos de actuación de los diferentes programas de vacunación de las comunidades autónomas, y que las vacunas incluidas estuviesen en los 19 calendarios de las 17 comunidades y las 2 ciudades autónomas.

Desde entonces se han publicado 18 calendarios (1996, 2001, 2004, 2007 y anual desde 2012) (Tabla 1). A partir de 2013, el calendario pasó a denominarse *Calendario común de vacunación infantil*, y así se mantuvo hasta 2018¹¹. El calendario era común, pero no único, porque las comunidades autónomas podían modificar estrategias y pautas, e incorporar nuevas vacunas.

En 2019 apareció el primer calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida, con tres franjas de edad a partir de los 14 años (15-18, 19-64 y ≥ 65 años) y las vacunas de la embarazada. Este calendario integra,

Tabla 1. Dieciocho calendarios del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (1996-2025).

1987	Se constituye el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
1991	Por acuerdo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se crea la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones
1996	Primer calendario de vacunaciones recomendado
2001, 2004 y 2007	Nuevas ediciones del calendario de vacunaciones recomendado
2012	Calendario de vacunaciones sistemáticas recomendado
2013	Calendario común de vacunación infantil
2014 a 2018	Nuevas ediciones anuales del Calendario
2019	Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida
2020 a 2023	Nuevas ediciones anuales del Calendario
2024	Calendario común de vacunaciones e inmunizaciones a lo largo de toda la vida
2025	Calendario común de vacunación e inmunización a lo largo de toda la vida

pues, la vacunación de los lactantes, los niños, los adolescentes, los adultos y las personas mayores.

En 2024, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud adoptó la denominación de *Calendario común de vacunaciones e inmunizaciones a lo largo de toda la vida*, ya que en 2023 se había incorporado un anticuerpo monoclonal para la prevención de la infección por el VRS en el recién nacido y el lactante hasta los 6 meses de edad, en su forma más grave, que es la bronquiolitis. Este tipo de prevención no es una vacuna (o inmunización activa), sino una inmunización pasiva. Sin embargo, siendo fieles y agradecidos a la historia, el calendario no puede perder el término «vacunaciones» y por ello ahora se denomina muy acertadamente «de vacunaciones e inmunizaciones», como propusimos junto con Navarro-Alonso¹³.

Desde el primer calendario estatal de 1975 hasta el último de 2025 se ha pasado de proteger frente a cuatro enfermedades (difteria, tétanos, tosferina y poliomielitis, sin incluir la viruela, ya erradicada) a proteger frente a 18 (las cuatro anteriores más Hib, hepatitis B, sarampión, rubeola, parotiditis, enfermedad meningocócica, varicela, virus del papiloma humano [VPH], enfermedad neumocócica, herpes zóster, gripe, rotavirus, COVID-19 y VRS). En la tabla 2 se muestra el número de en-

Tabla 2. Calendarios de vacunaciones e inmunizaciones sistemáticas y número de enfermedades prevenidas.

Calendario (fecha)	N.º enfermedades
ACIP (1964)	6
ACIP (2025)	19
Barcelona (1973)	8
PAI (1974)	7 ^a
PAI (2024) ^b	13
DGS (1975)	5
DGS (1981)	7
Cataluña (1980) ^c	7
CISNS (1996)	8
CISNS (2025) ^b	18
Cataluña, Ceuta y Melilla (2025) ^b	19
AEP (1995)	9
AEP (2025)	17

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices; AEP: Asociación Española de Pediatría; CISNS: Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud; DGS: Dirección General de Sanidad; PAI: Programa Ampliado de Inmunización.

^aSeis enfermedades a partir de la erradicación de la viruela (1979).

^bCalendarios que incluyen la edad adulta.

^cPrimer calendario autonómico después de las transferencias de 1979.

fermedades inmunoprevenibles de los diferentes calendarios que se citan en este capítulo.

La incorporación de nuevas inmunizaciones en el calendario en los últimos 30 años (1996-2025) se ha producido de la siguiente manera¹¹:

- Calendario de 1996: antihepatitis B en el adolescente.
- Calendario de 2001: anti-Hib y antimeningocócica del serogrupo C.
- Calendario de 2004: vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) en lugar de atenuada (VPO) y antihepatitis B en el lactante.
- Calendario de 2007: DTP acelular, antivariola en el adolescente y frente al VPH en una cohorte de niñas.
- Calendario de : antineumocócica conjugada.
- Calendario de 2016: antivariola en el segundo año de vida.
- Calendario de 2019: antimeningocócica de los serogrupos A, C, W e Y. Se incluye una columna (prenatal) con la vacunación de la embarazada: dTpa y antigripal, que ya se habían implementado hacía unos años.
- Calendario de 2023: antimeningocócica del serogrupo B, antigripal a los 6-59 meses de edad, frente al VPH en una cohorte de niños y frente al herpes zóster.
- Calendario de 2024: antirrotavirus, anti-SARS-CoV-2 (iniciada en 2021) y anticuerpo monoclonal frente al VRS (este se inició la temporada anterior, 2023-2024).

En un futuro próximo se irán añadiendo nuevas vacunas e inmunizaciones en el calendario, tanto en la edad pediátrica (frente a otros virus respiratorios, vacunas antineumocócicas) como en la embarazada (*Streptococcus agalactiae* y citomegalovirus, en investigación) y en el adulto (VRS).

La nueva vacunación más próxima, en la inmediata temporada invernal 2025-2026, será la del VRS para los adultos pertenecientes a determinados grupos de riesgo, según lo comunicado ya por algunas comunidades autónomas. Varias sociedades autonómicas de la Sociedad Española de Medicina General (SEMG) han solicitado la unificación de la vacunación frente al VRS en aras de la equidad y de la eficacia de la prevención.

Este gran desarrollo de vacunas e inmunizaciones es un éxito de la investigación, la industria farmacéutica, la vacunología y otras especialidades médicas.

EL CALENDARIO DE VACUNACIONES E INMUNIZACIONES DE ESPAÑA 2025 ES EL MÁS COMPLETO DE EUROPA

Las características de los programas nacionales de inmunización o calendarios de vacunaciones sistemáticas de los diferentes países de Europa se han evaluado en una reciente publicación¹⁴. Se invitó a 23 expertos en el campo de la vacunación pediátrica independientes, con sede en Europa, a participar en un panel Delphi; por España participó el doctor José Antonio Navarro Alonso. Nuestro país ocupa el segundo lugar en número de vacunas del calendario tras Letonia, pero hay que señalar que el trabajo se hizo antes (2023) de que se introdujera la vacuna frente al rotavirus (2024) y además no se tuvo en cuenta la inclusión de la inmunización pasiva frente al VRS¹⁴.

El calendario español actual, con sus 18 vacunas, es el mejor (más completo y con mejores coberturas infantiles) de Europa, y cabe destacar que Cataluña (desde el curso escolar 1998-1999), Ceuta (2000) y Melilla (2000) tienen un calendario superior, ya que protege frente a 19 enfermedades al tener incorporada la vacuna de la hepatitis A.

En la tabla 3 se muestra el impacto de los programas de vacunación en España, comparando la máxima incidencia anual de las siete primeras enfermedades del calendario con la de 2024 (porcentaje de reducción), según datos del Centro Nacional de Epidemiología. Se ha alcanzado una reducción

Tabla 3. Impacto de la vacunación en España (1930-2024). Casos de enfermedad en el año de máxima incidencia y en 2024.				
Enfermedad	Año de máxima incidencia	Nº casos	Nº casos año 2024	% cambio
Tosferina	1985	60.564	30.982	48,9
Tétanos	1983	90	0	100
Difteria	1940	27.517	0	100
Poliomielitis	1959	2.132	0	100
Sarampión	1983	301.319	217	99,9
Rubeola	1983	161.772	0	100
Parotiditis	1984	286.887	2.169	99,2

Adaptado de Centro Nacional de Epidemiología¹⁶.

superior al 99% en las incidencias del sarampión y de la parotiditis, y del 100% para el tétanos, la difteria, la poliomielitis y la rubeola. La incidencia de la tosferina ha disminuido solo un 49%, pero hay que tener en cuenta que en 2024 hubo un gran número de brotes escolares y familiares, además de las conocidas menor efectividad y menor duración que las actuales vacunas frente a la tosferina^{15,16}.

30 AÑOS DEL PRIMER CALENDARIO DEL ADULTO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HIGIENE Y MEDICINA PREVENTIVA HOSPITALARIAS, 1995

Aunque no fue hasta 2019 cuando el calendario del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud explicitó tres columnas de franjas de edad del adulto y una cuarta de la embarazada, la vacunación del adulto ya había sido objeto de recomendaciones.

En 1995, el Grupo de trabajo de vacunación del adulto de la Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias, cuyo coordinador general fue el doctor José Fereres, elaboró un primer calendario del adulto (*Guía de vacunación en el adulto*), que fue presentado en el congreso de dicha sociedad celebrado ese año en Vitoria¹⁷. Este primer calendario del adulto incluía tres franjas de edad (15-44, 45-65 y >65 años) y siete vacunas (sarampión, rubeola, parotiditis, Td, gripe y neumococo; las tres primeras indicadas en personas sin evidencia de inmunidad) (Fig. 6). Además, en una

GRUPOS DE EDAD (años)	VACUNA / TOXOISE					
	TÉTANOS DIFTERIA (1)	SARAMPIÓN (2)	PAROTIDITIS (2)	RUBÉOLA (2)	GRIPE	NEUMOCÓCICA
15 - 44						
45 - 65						
> 65						

(1) Td: toxoides tetánico y diftérico para uso adulto
(2) Indicado en personas sin evidencia de inmunidad

Figura 6. Primer calendario de vacunaciones del adulto de la Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias, 1995.

tabla se indicaban las vacunaciones para los viajeros internacionales, y en otra, la inmunización en circunstancias clínicas especiales (embarazadas, inmunodeficientes e inmunosuprimidos, otras situaciones clínicas y grupos especiales de adultos), lo que constituye una publicación muy completa.

Otros hechos destacables en cuanto a la vacunación del adulto son las Recomendaciones del Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (De Juanes et al., 1998; Salleras et al., 2005), y en 2004 la publicación del documento *Vacunación en adultos. Recomendaciones 2004* de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones¹⁸. En el calendario de muchas comunidades autónomas se incorporaban las vacunas recomendadas para el adulto.

OTRAS EFEMÉRIDES

Este año 2025 se conmemoran, entre otros, el vigésimo quinto aniversario de la fundación de la Asociación Española de Vacunología, del inicio de la publicación de la revista *Vacunas*, que es el órgano oficial de la AEV, y del nacimiento de Gavi o Alianza para la Vacunación, en Davos, Suiza, siendo sus socios fundadores principales la OMS, la UNICEF, el Banco Mundial y la Fundación Bill y Melinda Gates.

IN MEMORIAM

La comunidad de nuestros cursos *Vacunas* ha tenido una gran y sentida pérdida en su profesorado: el 13 de marzo de 2025 nos dejó el profesor José García-Sicilia, que había participado en muchas de sus 29 ediciones.

Lo recordé como «El pediatra que amaba las vacunas» en la página web de la AEV y en la sesión de homenaje que organizó el pasado 13 de mayo la Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha, de la que fue presidente durante muchos años¹⁹ (Fig. 7).

Pepe, como le llamábamos los amigos, realizó su formación en pediatría en el Hospital Infantil Universitario La Paz, donde ejerció hasta su jubilación, aunque después continuó desarrollando una gran activi-



Figura 7. Homenaje al doctor José García-Sicilia.

dad docente e investigadora. Era pediatra internista y de forma temprana tuvo una especial dedicación a las vacunas, y posteriormente se especializó en vacunología. Además, su labor asistencial en el hospital, en la que destacó como un clínico excelente, tuvo continuidad en su consulta privada como pediatra de cabecera de un gran número de niños en Madrid, siendo muy querido por ellos y sus familias, a los que se consagró con una entrega total.

Pero también hay que destacar su labor docente e investigadora. Fue un gran profesor, didáctico, riguroso, exhaustivo y a la vez ameno. La amplia investigación que realizó a lo largo de 40 años se centró en el campo de la vacunología, con decenas de ensayos clínicos, de ámbito tanto nacional como internacional, sobre prácticamente todas las vacunas que luego fueron incorporadas en el calendario de vacunaciones e inmunizaciones sistemáticas. Cabe señalar la total dedicación que tuvo a sus ensayos clínicos, todos los días de la semana (sábados y domingos incluidos). Y como toda gran obra requiere un equipo, en este destacaba, como una verdadera investigadora principal, su esposa Jeanette, que siempre le acompañó.

Pepe, tus amigos te recordaremos siempre y te agradecemos el gran trabajo que realizaste en favor de la pediatría en general y de la vacunología en particular. Una gran pérdida para todos.

COBERTURAS DE VACUNACIONES E INMUNIZACIONES EN 2024 EN ESPAÑA

Se han publicado las coberturas de vacunación en España en 2024, a través de SIVAMIN, que es el Sistema de Información de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad²⁰. Desde 2017, con esta aplicación se puede llevar a cabo la explotación de las coberturas de vacunación en el ámbito nacional y por comunidad autónoma. Este año se han incorporado las coberturas de vacunación en personas mayores, además de la gripe y la COVID-19.

La AEV ha manifestado la importancia de que los registros de vacunas incluyan indicadores sociales para hacer frente a las inequidades. Hay que tener en cuenta estos indicadores para poder valorar si existen diferencias en las coberturas en función de las diferencias sociales y así poder desarrollar estrategias de vacunación más efectivas. El nivel socioeconómico y educativo, el sexo, el lugar de residencia y el acceso al sistema sanitario influyen en la accesibilidad a las vacunas. Es decir, habría que incluir in-

dicadores sociales en el SIVAMIN. De esta forma, el acceso equitativo a las vacunas disminuiría las desigualdades en salud²¹.

En líneas generales, se puede señalar que se mantienen unas buenas coberturas en los primeros 2 años de vida, pero con una ligera disminución del porcentaje para las dosis de recuerdo, como ya ocurrió en los últimos 2 años, por lo que estas deben vigilarse estrechamente. Cabe destacar, además, las siguientes situaciones:

- Vacuna hexavalente: hay que señalar que cuatro comunidades autónomas tienen una cobertura inferior al 90% con tres dosis.
- La cobertura de la vacuna triple vírica continúa siendo preocupante. Se mantiene por encima del 95% para la primera dosis como cifra media en España, pero hay seis comunidades autónomas por debajo de este porcentaje. Para la segunda dosis es más preocupante, ya que la cobertura media es del 91,7% y ocho comunidades autónomas no alcanzan el 90%.
- La cobertura de la dosis de la vacuna DTPa a los 6 años es baja, del 89,2%, y en tres comunidades autónomas es inferior al 80%.
- La cobertura de la vacuna contra el VPH con la estrategia actual de una dosis es inferior en los hombres (-8%) que en las mujeres.
- Las coberturas de la vacuna de la gripe siguen siendo decepcionantes. En la infancia, en la franja de edad de 1 a 5 años, no llega al 50%, aunque con un aumento del 11% en esta segunda temporada de calendario. Además, continúan bajando en los adultos de 65 o más años (58,5%) y en el personal sanitario (39,5%).
- La vacunación frente al herpes zóster no llega al 25% en las cohortes que la tienen financiada; una gran inmunización infrautilizada.
- La campaña de vacunación frente a la COVID-19 ha obtenido una cobertura en los adultos a partir de 65 años muy inferior a la del año pasado.
- La cobertura de la vacuna contra la tosferina en la embarazada se mantiene muy buena, próxima al 90%, pero es baja para la vacuna de la gripe (60%), aunque ha aumentado un 5% respecto al año pasado.

Las coberturas de vacunación en 2024 (datos provisionales a fecha de 3 de julio) han sido las siguientes (entre paréntesis figuran las de 2023 actualizadas)²⁰:

- Primovacunación con hexavalente 97,9% (98,0%) y con la primera dosis de recuerdo 94,0% (96,3%). En forma de triple bacteriana, 89,2% (90,45%) con la segunda dosis de recuerdo.
- Primovacunación con neumocócica conjugada 97,1% (98,6%) y con la dosis de recuerdo 92% (96,5%).
- Primovacunación con meningocócica C conjugada 95,7% (97,75%) y con la primera dosis de recuerdo 89,9% (95,2%). Para la segunda dosis de recuerdo en forma de tetravalente (ACWY) 88,2% (90,3%).
- Triple vírica 96,6% (97,8%) con la primera dosis y 91,7% (94,4%) con la segunda dosis.
- Varicela 95,8% (96,9%) con la primera dosis y 90,0% (92,2%) con la segunda dosis.
- VPH en las mujeres 90,1% (92,2%) y en los hombres 84,3%.
- Td del adolescente 81,8% (82,3%).
- Tdpa en la embarazada 87,9% (87,6%), mientras que para la vacuna de la gripe solo 60,9% (55,3%).
- Antigripal en niños de 1-5 años 48,2% (37,2%), en adultos ≥ 65 años 58,5% (67%) y en personal sanitario 39,5% (41,9%). Este año se han facilitado también las coberturas en adultos desagregadas por grupos de edad, a partir de los 60 años.
- Herpes zóster 23,2% (25,5%) en adultos de 65 años y 20,9% (18,8%) en adultos de 80 años.
- Td en el adulto 22,5% (22,9%), en personas de ≥ 65 años.
- Vacuna neumocócica conjugada en el adulto 34,2% (32,65%), en personas de ≥ 65 años.
- Campaña de vacunación frente a la COVID-19 desde el 1/9/2024 hasta el 2/4/2025 (informe 9/5/2025): personas que han recibido dosis adaptadas, mayores de 60 años 37,7% (46,9%) y mayores de 80 años 47,9% (65,3%).

En cuanto a la inmunización con nirsevimab, en SIVAMIN solo figuran las dosis administradas, pero no las coberturas. Sin embargo, en las publicaciones y los datos facilitados por las comunidades autónomas las coberturas han sido muy buenas (superiores al 85%).

NUEVAS VACUNAS E INMUNIZACIONES

El número de vacunas y de inmunizaciones disponibles ha aumentado a 33 (en relación a 2024)²² considerando el número de microorganismos inmunoprevenibles, que corresponden a enfermedades producidas por 21 virus, 11 bacterias y un parásito (tabla 4). Este año se ha incorporado *Neisseria gonorrhoeae* como bacteria causante de la gonorrea, una enfermedad de transmisión sexual cuya incidencia está en aumento y que además presenta importantes problemas terapéuticos por el incremento de las resistencias antimicrobianas.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha autorizado también el anticuerpo monoclonal Sipavibart (Kavigale, AstraZeneca) para la prevención de la COVID-19 en personas inmunodeprimidas a partir de los 12 años de edad.

Inmunoprevención de la gonorrea

Aunque no se ha aprobado una vacuna específica frente al gonococo (una de las necesidades más reiteradas por la OMS), la vacuna antimeningocó-

Tabla 4. Agentes y enfermedades inmunoprevenibles.

• Ántrax	• Hepatitis A	• Rubeola
• Cólera	• Hepatitis B	• Sarampión
• Dengue	• Hepatitis E	• SARS-CoV-2
• Difteria	• Malaria	• Tétanos
• Ébola	• <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	• Tosferina
• Encefalitis centroeuropea	• <i>Neisseria meningitidis</i>	• Tuberculosis
• Encefalitis japonesa	• Neumococo	• Viruela humana y viruela del mono
• Fiebre amarilla	• Parotiditis	• Virus chikungunya
• Fiebre tifoidea	• Poliomiелitis	• Virus del papiloma humano
• Gripe	• Rabia	• Virus respiratorio sincitial
• <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	• Rotavirus	• Virus varicela-zóster

cica B (4CMenB), incluida en el calendario del lactante, ha demostrado una protección cruzada contra al gonococo, ya que al tratarse de dos especies del género *Neisseria* (*N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*) presentan una homología genética del 80-90%.

La vacuna 4CMenB contiene la OMV (vesícula de membrana externa) de la vacuna MeNZB, que se utilizó en Nueva Zelanda entre 2004 y 2011 como parte de un programa nacional para abordar una epidemia de esta enfermedad, así como el NHBA (antígeno de unión a la heparina), que se encuentra en la superficie tanto del meningococo como del gonococo. Por ello, se planteó la hipótesis de que esta vacuna podría proporcionar una protección aún mayor contra la gonorrea que la observada con la vacuna MeNZB, que ya demostró una disminución en las tasas de gonorrea en adolescentes y adultos jóvenes vacunados; los estudios observacionales mostraron una efectividad del 33% al 46% después de dos dosis de la vacuna. Solo se ha observado evidencia de protección frente al gonococo con estas dos vacunas meningocócicas B. La vacuna 4CMenB tiene una efectividad frente al gonococo de alrededor del 40%²³.

El National Health Service (NHS) inglés ha puesto en marcha un programa de vacunación frente a la gonorrea^{24,25}. A partir de principios de agosto de 2025, los servicios de salud sexual empezarán a ofrecer la vacuna 4CMenB a los pacientes elegibles (aunque esta indicación no figura en la ficha técnica de la vacuna), entre los que se incluyen hombres que tienen sexo con hombres y bisexuales con antecedentes recientes de múltiples parejas sexuales o de una infección de transmisión sexual reciente. A las personas elegibles también se les ofrecerán las vacunas contra las hepatitis A y B, VPH y Mpox. Un análisis dirigido por el Imperial College de Londres ha estimado que la vacunación podría evitar hasta 100.000 casos de gonorrea y ahorrar al NHS más de 7,9 millones de libras en la próxima década, si se logran una alta aceptación y una amplia cobertura.

En España, a partir del 2 de junio de 2025, el Programa Gallego de Vacunación ha incorporado esta vacuna para la prevención de la gonorrea en personas consideradas con mayor riesgo de padecer esta infección²⁶. Se utilizará la vacuna 4CMenB con una pauta de dos dosis separadas por un intervalo mínimo de 2 meses, en personas entre 19 y 65 años que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- Diagnóstico reciente (12 meses previos) de infección por *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, Mpox virus o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- Antecedentes de dos o más infecciones de transmisión sexual (excluyendo VPH) en los últimos 5 años.
- Sospecha clínica de gonococia, aunque no se haga un diagnóstico etiológico. Se debe recalcar la importancia de tomar siempre una muestra para intentar identificar el agente etiológico.
- Conductas o comportamientos de riesgo en el último año: prácticas sexuales sin protección con parejas no habituales, uso de drogas relacionado con el mantenimiento de relaciones sexuales (*chemsex*) o prostitución.
- Otras situaciones que implican prácticas de riesgo: haber recibido profilaxis frente al VIH, o frente a otra infección de transmisión sexual, pre- o posexposición, más de una vez en el último año.

Vacuna antineumocócica conjugada 21-valente: Capvaxive® (MSD)

La EMA ha aprobado en abril de 2025 la comercialización de una vacuna antineumocócica conjugada 21-valente, indicada para la inmunización activa frente a la enfermedad neumocócica invasora y la neumonía causada por los serotipos 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F y 35B, en adultos de 18 o más años de edad. La inmunización frente a la enfermedad invasora por el serotipo 15B también se ha autorizado por protección cruzada con los otros serotipos 15, según se ha visto en los ensayos clínicos.

De los 21 serotipos vacunales de la nueva vacuna, ocho no están contenidos en ninguna vacuna de las anteriores autorizadas, cuatro lo están en la 13-valente, dos en la 15-valente, cuatro en la 20-valente y tres en la de polisacáridos 23-valente. Esta vacuna está diseñada para el adulto, pues los ocho serotipos no incluidos en las vacunas anteriores son causa del 20-30% de los casos de enfermedad neumocócica invasora en las personas de 65 o más años, y los 21 serotipos son causa del 84%.

Vacuna frente al virus chikungunya recombinante (Vimkunya™, Bavarian Nordic A/S)

Es la segunda vacuna frente al virus chikungunya producida por la tecnología VLP autorizada por la EMA. Está indicada en personas de 12 o más años de edad, con un esquema de una dosis.

Vacunas frente al SARS-CoV-2 en 2025

La única vacuna autorizada (3 de octubre de 2024) y comercializada en España, a fecha 8 de julio de 2025, es Comirnaty® KP.2. Existen tres presentaciones que contienen 3, 10 y 30 μg (según la edad, para 6 meses a 4 años, 5-11 años y ≥ 12 años, respectivamente) de ARNm codificador de KP.2, con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas.

El 25 de julio de 2025, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA emitió una opinión positiva recomendando la autorización de comercialización de dos formulaciones actualizadas de las vacunas Comirnaty® y Spikevax® contra la COVID-19, para la prevención de la enfermedad causada por la variante LP.8.1 del SARS-CoV-2 en personas a partir de 6 meses de edad. En septiembre de 2025 la EMA ha autorizado una tercera vacuna actualizada, Bimervax LP.8.1, vacuna recombinante adyuvada para personas a partir de 16 años.

Recomendaciones de la OMS sobre la composición antigénica de las vacunas contra la COVID-19 (15 de mayo de 2025)

Se recomienda a los Estados miembros que sigan ofreciendo la vacunación contra la COVID-19, siguiendo las recomendaciones del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la OMS.

El Grupo Técnico Asesor de la OMS sobre la Composición de la Vacuna contra la COVID-19 (TAG-CO-VAC) informa a los fabricantes de que las vacunas monovalentes JN.1 y KP.2 siguen siendo antígenos vacunales apropiados; el LP.8.1 monovalente es un antígeno vacunal alternativo adecuado. En general, las vacunas monovalentes JN.1 y KP.2 actualmente aprobadas siguen generando respuestas inmunitarias con reactividad cruzada generalizada frente a las variantes circulantes derivadas de JN.1. LP.8.1, como antígeno vacunal, ofrece respuestas de anticuerpos con reactividad cruzada similares o ligeramente superiores a las variantes circulantes derivadas de JN.1, en comparación con las vacunas monovalentes JN.1 y KP.2.

Recomendaciones de la EMA sobre la composición antigénica de las vacunas contra la COVID-19 (17 de mayo de 2025)

El Grupo de Trabajo de Emergencia (ETF) de la EMA ha recomendado actualizar las vacunas contra la COVID-19 para abordar la nueva variante LP.8.1 del SARS-CoV-2 en la campaña de vacunación 2025-2026. LP.8.1 se

diferencia de la familia JN.1 a la que se dirigían las vacunas actualizadas anteriores y ahora ha superado a la variante JN.1 para convertirse en la de mayor circulación en todo el mundo. La evidencia indica que la vacunación dirigida a la cepa LP8.1 ayudará a mantener la eficacia de las vacunas a medida que el SARS-CoV-2 continúe evolucionando. Las vacunas dirigidas a las cepas JN.1 o KP.2 podrían seguir considerándose para las campañas de vacunación de 2025 hasta que estén disponibles las vacunas LP8.1 actualizadas.

Recomendaciones de la FDA sobre la composición antigénica de las vacunas contra la COVID-19 (22 de mayo de 2025)

La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de América, por medio del Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC), ha recomendado mantener la cepa JN.1 como componente de la vacuna frente a la COVID-19 para la próxima temporada de virus respiratorios, sin recomendar un sublinaje específico.

Recomendaciones de vacunación frente a la COVID-19 en la temporada 2025-2026 en España

Este documento, elaborado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones en junio de 2025, fue aprobado por la Comisión de Salud Pública el 3 de julio de 2025. Este año se hace de forma separada de las recomendaciones frente a la gripe, como es lógico por las características de ambas enfermedades (https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/gripe_covid19/home.htm).

El objetivo principal de la administración de la nueva vacuna adaptada es potenciar la respuesta inmunitaria frente a las actuales cepas de SARS-CoV-2 circulantes, reforzando la protección de las personas más vulnerables para reducir la morbilidad, así como disminuir el impacto de esta infección en la capacidad de la atención sanitaria y sociosanitaria.

A diferencia de otros virus estacionales, el SARS-CoV-2 ha demostrado que puede propagarse durante todo el año, independientemente de los cambios estacionales, debido a la aparición de nuevas variantes que dan lugar a cambios en la dinámica de transmisión. Además, la protección adquirida tras la vacunación desciende a lo largo del tiempo a medida que la inmunidad va decayendo. El estado de vacunación y las infecciones previas ocasionan un menor impacto o gravedad en la población.

Una diferencia destacable en relación con las recomendaciones de vacunación antigripal es que el mayor riesgo de complicaciones o cuadros graves en caso de padecer esta infección se observa a partir de los 70 años (60 años para la gripe).

La temporada de vacunación 2025-2026 se iniciará en la última semana de septiembre y durante el mes de octubre (la fecha podrá adaptarse en función de la disponibilidad y el tipo de vacunas), siempre y cuando los datos epidemiológicos no indiquen la necesidad de alterar el calendario de inmunización.

Se podrá vacunar en cualquier momento del año a las personas a quienes no se haya administrado aún la vacuna adaptada de la temporada. En todos estos casos se deberá tener en cuenta el tiempo transcurrido desde una dosis de vacuna o una infección previa (al menos 3 meses).

Vacuna frente al SARS-CoV-2 mRNA-1283 (mNEXSPIKE®, Moderna)

La FDA ha aprobado una nueva y tercera vacuna frente a la COVID-19, mNEXSPIKE® (Moderna), para utilizar en personas de 65 años o más, y también para las de 12 a 64 años con al menos un factor de riesgo subyacente según la definición de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Esta vacuna se suministra en jeringa precargada congelada entre -15 y -40 °C, y tras el descongelado puede almacenarse entre 2 y 8 °C hasta 90 días.

Vacuna frente al SARS-CoV-2 sa-ARNm, ARCT-154 (Kostaive®, CSL Seqirus y Arcturus Therapeutics)

Kostaive® es una vacuna aprobada por la EMA para prevenir la COVID-19 en personas mayores de 18 años. Contiene el principio activo zapomerán, una molécula de ARN mensajero autoamplificante (conocida como sa-ARNm) con instrucciones para producir una proteína a partir de la cepa original del SARS-CoV-2 (modificada a la subvariante JN1); también tiene instrucciones para producir una enzima llamada replicasa, que hace copias adicionales del ARNm. La dosis es de 5 µg, que corresponde a una sexta parte de las dosis de las vacunas de ARNm estándar. Se aprobó por primera vez en noviembre de 2023 en Japón.

Anticuerpo monoclonal frente al VRS (Enflonsia™)

La FDA aprobó en junio de 2025 Enflonsia™ (clesrovimab, MSD; Merck en los Estados Unidos y Canadá), un nuevo anticuerpo monoclonal para la prevención de la enfermedad de vías respiratorias bajas causada por el VRS en neonatos y lactantes que nacen durante la temporada de VRS o inician su primera temporada. Es un anticuerpo monoclonal preventivo de acción prolongada, diseñado para brindar protección directa, rápida y duradera durante 5 meses con la misma dosis de 105 mg, independientemente del peso. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los CDC ha recomendado el uso de Enflonsia™ para la prevención de la enfermedad de vías respiratorias bajas causada por el VRS en lactantes menores de 8 meses. La EMA, en la reunión de septiembre de 2025, ha recomendado la autorización de su comercialización.

Vacunas antigripales: composición para la temporada 2025-2026

La OMS recomienda la siguiente composición para las vacunas trivalentes que se utilicen en la temporada gripal 2025-2026 en el hemisferio norte (28 de febrero de 2025):

- Vacunas producidas a partir de huevos embrionados: una cepa análoga a A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09, una cepa análoga a A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2) y una cepa análoga a B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria).
- Vacunas producidas en cultivos celulares, de proteínas recombinantes o de ácidos nucleicos: una cepa análoga a A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09, una cepa análoga a A/District of Columbia/27/2023 (H3N2) y una cepa análoga a B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria).

En las vacunas tetravalentes, la OMS no modifica el componente del linaje B/Yamagata: una cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata).

Con respecto a la temporada anterior, se han producido los siguientes cambios en la composición de las vacunas para 2025-2026: el componente A(H3N2), que anteriormente era la cepa análoga A/Thailand/8/2022 (H3N2), se ha sustituido por la cepa análoga a A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2) en las vacunas producidas a partir de huevos embrionados, y la cepa análoga a A/Massachusetts/18/2022 (H3N2) por la cepa análoga a A/District of Columbia/27/2023 (H3N2) en las vacunas de cultivos celulares.

Recomendaciones de vacunación frente a la gripe en la temporada 2025-2026 en España

Este documento, elaborado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones en junio de 2025, fue aprobado por la Comisión de Salud Pública el 3 de julio de 2025. Este año se hace de forma separada de las recomendaciones frente a la COVID-19, como es lógico por las características de ambas enfermedades (https://www.sanidad.gob.es/areas/promocion-Prevencion/vacunaciones/gripe_covid19/home.htm).

El objetivo principal de la vacunación frente a la gripe es reforzar la protección de las personas más vulnerables para reducir la morbimortalidad, así como disminuir el impacto de la infección en la capacidad de la atención sanitaria y sociosanitaria.

La campaña de vacunación se iniciará la última semana de septiembre y durante el mes de octubre (la fecha podrá adaptarse en función de la disponibilidad de vacunas), y estará vigente hasta que finalice la temporada. Se podrá priorizar la vacunación de personas en residencias de mayores y otros centros de atención a la discapacidad, de población de 80 y más años, de población infantil entre 6 y 59 meses de edad, y de las embarazadas. Por la importancia estratégica del personal sanitario y sociosanitario, también podrá priorizarse su vacunación.

Vacunas precalificadas por la OMS

La OMS ha precalificado las siguientes tres vacunas:

- El 13 de septiembre de 2024 anunció que la vacuna MVA-BN es la primera vacuna contra la viruela símica (Mpox) que se añade a la lista de precalificación. La aprobación de la precalificación debería permitir un mayor acceso y más oportuno de las comunidades con necesidades urgentes a este producto vital con el fin de reducir la transmisión y ayudar a contener el brote. La evaluación de la OMS para la precalificación se basa en la información presentada por el fabricante, Bavarian Nordic A/S, y en el examen realizado por la EMA, el organismo regulador reconocido para esta vacuna.
- El 12 de marzo de 2025, la OMS precalificó la primera vacuna materna frente al VSR, Abrysvo®, que tiene como objetivo prevenir la enfermedad asociada al VRS en lactantes durante los primeros 6 meses mediante

la transferencia de anticuerpos de la madre durante la gestación. Está fabricada por Pfizer, con la EMA como autoridad reguladora de referencia. Hasta la fecha, la vacuna materna contra el VRS solo se ha utilizado en países de ingresos altos y medios. Con la precalificación y las nuevas recomendaciones de la OMS, el propósito es ampliar la vacunación contra el VRS a países de ingresos bajos y medios-bajos, donde el riesgo de enfermedad grave y de muerte es mayor.

- Además de las dos vacunas antineumocócicas actualmente precalificadas por la OMS, VNC-10 (Synflorix®, GlaxoSmithKline) y VNC-13 (Prevenar13®, Pfizer), existe evidencia reciente que apoya el uso de una tercera VNC-10 precalificada por la OMS (Pneumosil®, Serum Institute of India) para la inmunización sistemática de los lactantes utilizando cualquiera de los dos esquemas recomendados de tres dosis.

CAMBIOS EN LAS FICHAS TÉCNICAS Y EN LAS RECOMENDACIONES

- La FDA amplía la indicación de mResvia® frente al VRS en personas de 18 a 59 años con mayor riesgo de padecer la enfermedad. El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA ha recomendado ampliar también esta indicación (24 de julio de 2025).
- La EMA ha ampliado la indicación de Abrysvo® a la inmunización activa de personas de 18 años de edad y mayores para la prevención de la enfermedad de vías respiratorias bajas causada por el VRS.
- La FDA ha aceptado para su revisión la información que ha remitido GlaxoSmithKline para ampliar la indicación de la vacuna Arexvy® frente al VRS para adultos de 18 a 49 años con factores de riesgo.
- La FDA ha aprobado que se introduzcan unos cambios en las fichas técnicas de Abrysvo® y de Arexvy, de manera que ha requerido a las farmacéuticas Pfizer y GlaxoSmithKline para que incluyan una nueva advertencia acerca del riesgo de presentar síndrome de Guillain Barré (SGB) tras la recepción de dichas vacunas, con lo que el texto quedaría así: «los resultados de los estudios observacionales poscomercialización sugieren un riesgo incrementado de SGB en los 42 días posteriores a la vacunación». Esta reacción adversa también figura en la ficha técnica aprobada por la EMA.

- La Región de Murcia ampliará la edad de vacunación antigripal en los niños hasta los 9 años en la próxima temporada, y Galicia hasta los 11 años.
- Galicia amplía la estrategia de vacunación contra el VPH de los varones hasta los 21 años (anteriormente 18 años).
- La Comunidad de Madrid ha comunicado y ha adquirido ya 100.000 dosis de Arexvy® destinadas a la vacunación frente al VRS de personas mayores de 60 años en residencias geriátricas y de otros grupos de alto riesgo, para la temporada 2025-2026. Otras comunidades también lo han anunciado y la están implementando.
- Esquema de Nimenrix® (MenACYW-TT) 1-1: dos dosis a los 3 y 12 meses tienen un favorable perfil de seguridad y desencadenan respuestas inmunitarias protectoras y respuestas de memoria robustas. Este esquema avala la pauta vacunal de algunas comunidades autónomas: 4 meses, 12 meses y 12 años.
- Ixchiq® ha extendido su indicación desde los 12 años (anteriormente 18 años).
- La vacuna antigripal en cultivo celular Flucelvax® ha extendido su indicación desde los 6 meses (anteriormente 2 años).
- La vacuna contra la gripe zoonótica Seqirus™ H5N8 ha ampliado su indicación desde los 6 meses (anteriormente 10 años).
- En agosto de 2025, la FDA ha revocado la autorización de la vacuna Ixchiq®.
- La EMA ha levantado la restricción temporal sobre la vacuna Ixchiq® para personas de 65 o más años de edad. La EMA completó una revisión de seguridad y determinó que la vacuna puede ser utilizada nuevamente en este grupo de edad. El comité de seguridad (PRAC) concluyó, en su reunión del 7-10 de julio de 2025, que en las personas de todas las edades la vacuna solo debe administrarse cuando exista un riesgo significativo de infección por Chikunguña y tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos.
- El Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) de la EMA, tras su reunión del 10 de julio de 2025, ha concluido la revisión del ries-

go conocido de encefalitis con las vacunas contra la varicela Varilrix® y Varivax®; esta revisión se originó a raíz de un caso de encefalitis con desenlace mortal después de la vacunación con Varilrix®. Tras evaluar cuidadosamente la evidencia disponible de ensayos clínicos y los estudios poscomercialización, el comité ha confirmado un muy bajo riesgo de encefalitis posvacunal, pero ha recomendado actualizar la ficha técnica de ambas vacunas y la de las dos tetravíricas que las contienen. Ambas vacunas siguen estando contraindicadas en personas inmuno-deprimidas y no se requieren medidas adicionales para minimizar el riesgo.

- Decisión de ejecución de la Comisión Europea de 20.1.2025 por la que se retira, a petición del titular, la autorización de comercialización del medicamento para uso humano «Penbraya – Vacuna antimeningocócica conjugada de los grupos A, C, W e Y, y vacuna antimeningocócica del grupo B (recombinante, adsorbida)» concedida por la Decisión C(2024)8097(final).
- La FDA ha autorizado la comercialización de la vacuna antimeningocócica pentavalente frente a los serogrupos A, C, Y, W y B, PenMenVry® (GlaxoSmithKline), para su uso en personas de 10 a 25 años. La vacuna combina los componentes antigénicos de Bexsero® y Menveo®. Esta vacuna no se presentará a evaluación a la EMA porque otra pentavalente de segunda generación de GlaxoSmithKline se encuentra en desarrollo, en ensayos clínicos en lactantes (fase II) y en adolescentes y adultos (fase II).

Aspectos prácticos de los últimos cambios de los calendarios de vacunaciones e inmunizaciones 2025

- Segunda dosis de vacuna triple vírica: se debe adelantar de los 3-4 años de edad al segundo año de vida, pero fijando una fecha concreta (por ejemplo, a los 18, 21 o 24 meses). En el momento actual no está justificado en España el adelantamiento de la primera dosis (antes de los 12 meses), pero si un lactante debe viajar a un lugar con brotes de sarampión se le administrará una dosis de vacuna a partir de los 6 meses, que no contabilizará para la pauta posterior de dos dosis. Tampoco se recomienda una tercera dosis como profilaxis posexposición si la persona está correctamente vacunada con dos dosis.

- Antitosferina del adolescente: una dosis de vacuna Tdpa, preferentemente a los 10 años, ya que los brotes escolares y familiares que sucedieron en 2024 fueron en el grupo de edad de 10 a 14 años.
- Antimeningocócica B en adolescentes: una dosis de refuerzo para los vacunados anteriormente y dos dosis para los que no lo estén. Se administrará a partir de los 12 años, pero preferentemente a los 14-16 años, de acuerdo con la actual epidemiología de la enfermedad meningocócica.
- Vacunación antipoliomielítica: los niños procedentes de países que utilizan la vacuna oral y que han recibido una pauta de tres dosis exclusivamente con VPO bivalente (a partir de abril de 2016 se produjo el cambio impulsado por la OMS en todo el mundo de trivalente a bivalente) deben recibir dos dosis de VPI separadas al menos 6 meses, para garantizar la protección contra el serotipo 2 de poliovirus.

La erradicación de la poliomielitis sigue siendo una prioridad: Gavi ha invertido 800 millones de dólares en vacunas antipoliomielíticas inactivadas en el marco de la estrategia actual (Gavi 5.0) y está prevista la introducción de la vacuna hexavalente este año (Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts [SAGE] on Immunization, marzo de 2025). El SAGE reiteró su apoyo al cese seguro y definitivo de la vacuna antipoliomielítica oral bivalente (bOPV) en todo el mundo y se mostró de acuerdo con los planes para realizar campañas de vacunación con bOPV previas al cese, basándose en los métodos propuestos para determinar la necesidad de dichas campañas.

El SAGE revisó la evidencia actualizada y concluyó que un calendario de vacunación contra la poliomielitis con un mínimo de tres dosis de la vacuna VPI, como con la vacuna hexavalente de células enteras contra la tosferina, que contiene VPI, difteria, tétanos, hepatitis B y Hib (Hexasil®), a partir de las 6 semanas de edad, es adecuado, sin necesidad de una dosis de refuerzo de VPI programada (cuarta dosis). Sin embargo, el SAGE enfatizó que, si los calendarios no programan una cuarta dosis como refuerzo (que podría servir para recuperar a los niños que no han recibido dosis anteriores), es esencial que los niños reciban las tres dosis. Esta recomendación no modifica las recomendaciones de la OMS para administrar dosis de refuerzo de otros antígenos en el segundo año de vida, a saber, las vacunas contra la difteria, el tétanos y la tosferina.

DOCUMENTOS

Posicionamiento de la AEV sobre el cese de los miembros del ACIP

Las vacunas, uno de los grandes progresos científicos de la historia de la medicina, protegen a los individuos y a las poblaciones. Los hechos científicos son difícilmente rebatibles si se sustentan en una sólida evidencia; por eso, consiguen unir a las personas independientemente de su ideología política, la religión que practiquen o el club de fútbol que admiren. Nadie puede discutir la ley de la gravedad por ser demasiado obvia, pero las vacunas, a pesar de estar avaladas por ensayos clínicos y evidencia científica abrumadora, pueden ser discutidas en función de experiencias personales y a veces desde determinadas ideologías políticas. Esto es lo que está pasando en los Estados Unidos en los últimos meses.

El pasado 9 de junio, el Secretario de Salud, Robert F. Kennedy Jr., destituyó a los 17 miembros del ACIP. Entrar a formar parte de este comité no es fácil, pues hay que ser seleccionado tras un riguroso proceso basado en la experiencia en inmunología, epidemiología, pediatría, obstetricia, medicina interna y de familia, geriatría, enfermedades infecciosas y salud pública. El proceso desde la nominación hasta el nombramiento de un miembro puede llevar 2 años. Por tanto, es un comité con el conocimiento suficiente para guiar la política vacunal del país y de forma indirecta influir en las políticas vacunales del mundo entero.

La AEV se suma a las más de 20 sociedades científicas norteamericanas, entre las que se encuentran la American Academy of Pediatrics y la American Academy of Family Physicians, en la repulsa a lo acontecido. Ante este episodio proclama que las vacunas (y los avances de las ciencias médicas) son de todos y para todos, para demócratas y republicanos, para votantes de cualquier partido político. La política no debe interferir en ningún caso con la ciencia, ni en contra de ella ni apropiándose, pues la usurpación por un grupo puede generar el rechazo del grupo contrario, y las vacunas deben estar fuera de cualquier debate que solo lleva a perjudicar la salud de toda la población.

Esperemos que la situación en los Estados Unidos se resuelva pronto, que el ACIP vuelva a ser ese comité inspirador que nos ha servido a los vacunólogos de todo el mundo y, especialmente, que los avances científicos se reconozcan como lo que más ha contribuido al progreso de la humanidad a lo largo de la historia.

El documento completo está disponible en: <https://vacunas.org/posicionamiento-de-la-aev-sobre-el-cese-de-los-miembros-del-advisory-committee-on-immunization-practices-acip/>.

Manifiesto: el apoyo de Gavi a la inmunización contra el VRS promoverá la equidad en salud

Se ha publicado un manifiesto sobre la prevención de la enfermedad grave por VRS en los lactantes en todos los países del mundo, que ha sido avalado por 44 organizaciones científicas y sociales líderes en todo el mundo (entre ellas la AEP, la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y la Sociedad Española de Neonatología).

En el libro del curso pasado, *Vacunas 2024*, al escribir sobre el cincuentenario del Programa Ampliado de Inmunización (1974) y analizar su evolución, señalábamos como futuro inmediato de este calendario la inclusión de la inmunización frente al VRS del lactante, ya que se dispone de una vacuna para la embarazada y de un anticuerpo monoclonal de acción prolongada para el recién nacido y el lactante.

Gavi, la Alianza para las Vacunas, es una alianza internacional creada para mejorar el acceso a vacunas nuevas y poco utilizadas para los niños que viven en los países más pobres del mundo. Al suministrar vacunas vitales a más de mil millones de niños, se estima que el apoyo de Gavi ha evitado más de 17 millones de muertes. Apoyando las estrategias de prevención del VSR, Gavi podría salvar muchas más vidas. En 2018, la junta directiva de Gavi identificó la vacuna contra el VRS como una prioridad clave para una mayor expansión de su portafolio de vacunas, y expresó su apoyo a productos para proteger a los lactantes, incluyendo vacunas maternas y anticuerpos monoclonales de acción prolongada. Esta decisión dependía de la disponibilidad de un producto autorizado, la precalificación de la OMS, la recomendación del SAGE de la OMS y la disponibilidad de fondos. Desde entonces, dos productos altamente eficaces, la vacuna materna RSVpreF y el anticuerpo monoclonal contra el VRS nirsevimab, se han autorizado e implementado en muchos países de ingresos altos y medianos. En 2024, el SAGE recomendó que todos los países introdujeran productos para la prevención de la enfermedad grave por VRS en los lactantes. Como parte de su misión de salvar vidas y proteger la salud de las personas aumentando el uso equitativo y sostenible de las vacunas, hacemos un llamamiento al liderazgo de Gavi para garantizar el acceso equitativo a la prevención del VRS para todos los niños, sin importar donde nazcan.

La referencia del documento es: Barsosio HC, Bont LJ, Groome MJ, Karron RA, Kragten-Tabatabaie L, Madhi SA, et al. How Gavi support for RSV immunisation will advance health equity. *Lancet*. 2025;406:127-8.

Plan Operativo 2025-2028 de la Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad

El Ministerio de Sanidad ha reconocido, entre otros problemas de salud, a la COVID-19 persistente y a las secuelas de la poliomielitis como enfermedades crónicas, y las ha incluido en el Plan Operativo 2025-2028 de la Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad, aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (9 de julio de 2025). Esta acción tiene como objetivo promover una atención integrada, equitativa y centrada en el paciente, mejorando su calidad de vida.

Para la COVID-19 persistente, apuesta por establecer circuitos asistenciales específicos y protocolos de seguimiento multidisciplinario para personas con síntomas prolongados tras la enfermedad, garantizando una respuesta adaptada, integral y basada en la evidencia. Para las secuelas de la poliomielitis, insiste en fortalecer la detección y ofrecer un cuidado integral que brinde una atención coordinada y personalizada.

Informes del Ministerio de Sanidad y otros organismos

- Ministerio de Sanidad. Reemergencia del dengue en el mundo e indicaciones de vacunación con la nueva vacuna frente al dengue. 11 de septiembre de 2024.
- Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. Informe epidemiológico sobre la situación de la parotiditis en España, 2005-2023. Madrid, noviembre de 2024.
- Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Calendario acelerado de vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, 12 de julio de 2023 (actualizado en noviembre de 2024).
- Grupo de Trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Evaluación del impacto del 2.º estudio de seroprevalencia en el programa de vacunación frente a sarampión. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, noviembre de 2024.

- Grupo de trabajo de inmunización frente a VRS de población infantil de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de inmunización pasiva para la prevención de enfermedad grave por VRS en la población infantil a partir de la temporada 2025-2026. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, noviembre de 2024.
- Grupo de Trabajo de vacunación frente a VRS en población adulta de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Evaluación de la vacunación frente a VRS en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, noviembre de 2024.
- Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. Informe epidemiológico sobre la situación de la varicela en España, 2005-2023. Madrid, diciembre de 2024.
- Ministerio de Sanidad. Documento de preguntas y respuestas de inmunización frente a VRS. Ciudadanos. 13 de agosto de 2024.
- Ministerio de Sanidad. Documento de preguntas y respuestas de inmunización frente a VRS. Profesionales. 1 de octubre de 2024.
- Ministerio de Sanidad. Documento de preguntas y respuestas de la vacunación frente al VPH. Octubre de 2024.
- Guía de cribado del cáncer de cuello del útero en España, 2025. Revisores-editores: Torné A, del Pino M, Ramírez M. Coordinadora: de Sanjosé S. Secretaria: Ibáñez R. Autores: Ibáñez R; Arenaza E, Brotons M; Bruni L; Cano MP; Centeno C; Comba JW; Dávila A, de la Fuente J; del Pino M; del Valle D; Díaz M; Dinarès MC; Fernández-Villarrenaga L; Forteza A; Gómez A; Gurrea M; Martínez A; Martínez M; Peremiquel-Trillas P; Pijuan L, Quílez J, Ramírez M; Rodríguez E; Saco A; Sagasta A; Serrano B; Solé JM; Vieites B; de Sanjosé S. ISBN: 978-84-09-71644-9.
- WHO position paper on herpes zoster vaccines – July 2025. Weekly Epidemiological Record (WER), no. 27/28, 4 july 2025.
- Asociación Española de Vacunología. Vacunas para el viajero. Disponible en: <https://vacunas.org/vacunas-para-el-viajero/>. Con el objetivo de proporcionar información útil sobre las vacunas del viajero, la AEV, a través de su Grupo de Trabajo de Vacunas del Viajero, ha elaborado

unos documentos en los que se explica todo lo relacionado con las vacunas del viajero, organizados por enfermedades. Cada uno contiene un resumen sobre la enfermedad en cuestión, medidas preventivas y vacunas disponibles contra la enfermedad. Mediante esta sección, la AEV busca resolver todas las dudas en relación con las vacunas del viajero, así como compartir recomendaciones de viaje, bibliografía y otros recursos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shattock AJ, Johnson HC, Sim SY, Carter A, Lambach P, Hutubessy RCW, et al. Contribution of vaccination to improved survival and health: modelling 50 years of the Expanded Programme on Immunization. *Lancet*. 2024;403:2307-16.
2. Moraga-Llop FA. Calendarios vacunales infantiles. Necesidad de estrategias comunes. En: De Juanes JR, editor. *Actualización en vacunas*, 2008. Madrid: Gráficas Enar; 2008. p. 11-8.
3. Pachón del Amo I. Historia del programa de vacunación en España. En: Amela C, editor. *Epidemiología de las enfermedades incluidas en un programa de vacunación*. Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología; 2004. (Consultado el 22 de febrero de 2025.) Disponible en: http://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/monografia1_vacunas.pdf.
4. Olmedo Lucerón C, Limia Sánchez A, Fernández Dueñas A, Sánchez Afán de Rivera I, Bruña Vara J, Cantero Gudino E, et al. Cincuenta años del primer calendario común de vacunación. *Rev Esp Salud Publica*. 2024;98:e1-4.
5. Moraga-Llop FA. Dos-cents anys de vaccins (1796-1996). Els orígens: de Berkeley a Puigcerdà. Biblioteca de l'Ateneu Barcelonès; 12 de noviembre de 1996. (Consultado el 1 de marzo de 2025.) Disponible en: <http://arxiudigital.ateneubcn.cat/items/show/2479>.
6. Piédrola Gil G, Pumarola Busquets A, Bravo Oliva J. *Higiene, medicina preventiva y social*. Madrid: Amaro; 1967.
7. Pumarola A. Plan de vacunación continuada de la población infantil de Barcelona. *Anales de Medicina y Cirugía*. 1973;53:215-35.
8. Smith JC, Hinman AR, Pickering LK. History and evolution of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 1964-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:955-8.
9. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendarios de vacunación recomendados por la AEP. (Consultado el 22 de febrero de 2025.) Disponible en: calendarios-de-vacunacion-cav-aep-1995-2025.pdf.
10. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP. Calendarios de inmunización en España. (Consultado el 22 de febrero de 2025.) Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-7>.
11. Ministerio de Sanidad. Histórico de calendarios de vacunación. (Consultado el 22 de febrero de 2025.) Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/calendario/historioCalendarios.htm>.

12. Moraga-Llop FA. Hasta en la vacunación, lamentablemente Spain is different! Vacunas. 2014;15:1-4
13. Moraga-Llop F, Navarro-Alonso JA. Calendario de vacunaciones e inmunizaciones. No olvidemos la historia. Vacunas. 2024;25:5-6.
14. Sabale U, Murtagh J, Cochrane J, Riley D, Perry R, Heron L, et al. Assessment of the comprehensiveness of paediatric national immunisation programmes in Europe: expert validation and future perspectives. Expert Rev Vaccines. 2024;23:324-35.
15. Campins M. El valor de las vacunas. Vacunas. 2025. DOI: 10.1016/j.vacun.2025.500462.
16. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Boletín Semanal en Red. Número 4. Año 2025. (Consultado el 10 de mayo de 2025.) Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/is_n-4-20250121_web
17. Grupo de Trabajo de Vacunación del Adulto de la Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias. Fereres J, coordinador. Guía de vacunación en el adulto. Madrid: Gráficas Laga; 1995. 237 p.
18. Grupo de Trabajo de Vacunación de Adultos de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, septiembre de 2004. (Consultado el 22 de febrero de 2025.) Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf>.
19. Moraga-Llop F. El doctor José García-Sicilia, el pediatra que amaba las vacunas. (Consultado el 5 de junio de 2025.) Disponible en: <https://vacunas.org/el-doctor-jose-garcia-sicilia-el-pediatra-que-amaba-las-vacunas/>.
20. Sistema de Información de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/1/sivamin/sivamin>.
21. Asociación Española de Vacunología. Profesionales. Manifiestos. Determinantes sociales y vacunación. Manifiesto sobre vacunología social de la AEV. 13 de marzo de 2025. (Consultado el 5 de junio de 2025.) Disponible en: <https://vacunas.org/posicionamientos>.
22. Moraga-Llop FA. Novedades en vacunología 2023-2024. En: Campins Martí M, Moraga-Llop FA, Martínez Gómez X, editores. Vacunas 2024. Madrid: Undergraf; 2024. p. 103-36.
23. García Pérez JN. Vacuna antimeningocócica B y prevención de la gonorrea. En: Campins Martí M, Moraga-Llop FA, Martínez Gómez X, editores. Vacunas 2024. Madrid: Undergraf; 2024. p. 87-100.
24. GOV.UK. JCVI advice on the use of meningococcal B vaccination for the prevention of gonorrhoea. 10 November 2023. (Consultado el 5 de julio de 2025.) Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-b-vaccination-for-the-prevention-of-gonorrhoea-jcvi-advice-10-november/jcvi-advice-on-the-use-of-meningococcal-b-vaccination-for-the-prevention-of-gonorrhoea>.
25. NHS England. NHS and local government to roll out world-first vaccine programme to prevent gonorrhoea. (Consultado el 5 de julio de 2025.) Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/2025/05/nhs-and-local-government-to-roll-out-world-first-vaccine-programme-to-prevent-gonorrhoea/>.
26. Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade. Vacinación para a prevención dunha infección de transmisión sexual: gonorrea. 2 de junio de 2025. (Consultado el 5 de junio de 2025.) Disponible en: https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/7998/20250602_vacina_GONORREA.pdf

FUENTES DE INFORMACIÓN

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: aemps.gob.es.
- American Academy of Pediatrics. Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, editores. Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2024.
- Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Disponible en: aeped.es.
- Asociación Española de Vacunología. Noticias. Bibliografía comentada. Disponible en: vacunas.org.
- Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: cdc.gov.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Disponible en: ecdc.europa.eu/en.
- Moraga-Llop F. Evolución de los calendarios de vacunaciones en España: 50 años del primer calendario (1975). *Vacunas*. 2025. Available online 2 May 2025. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1576988725000408>.
- Moraga-Llop FA. Novedades en vacunología 2023-2024. En: Campins Martí M, Moraga-Llop FA, Martínez Gómez X, editores. *Vacunas 2024*. Madrid: Undergraf; 2024. p. 103-36.
- Moraga-Llop F, Salamanca de la Cueva I. Ni estando en el calendario: reflexiones sobre el fracaso de la cobertura de vacunación antigripal en pediatría. *Pediatr Integral*. 2024;28:484-5.
- Organización Mundial de la Salud. Immunization dashboard. Disponible en: <https://immunizationdata.who.int/>.
- Schwartz JL. Revised recommendations for Covid-19 vaccines – U.S. Vaccination Policy under Threat. *N Engl J Med*. 2025 Jun 18. doi: 10.1056/NEJMp2507766. Online ahead of print.
- US Food and Drug Administration. Disponible en: fda.gov.

Calendarios de vacunaciones e inmunizaciones 2025

Calendarios de vacunaciones e inmunizaciones 2025

INTRODUCCIÓN

La inmunización es una de las estrategias preventivas más coste-efectivas y más saludables para toda la población. El concepto global «inmunización», que incluye tanto la inmunización activa con vacunas como la pasiva mediante anticuerpos, permite una comprensión más amplia de todas las estrategias preventivas basadas en mejorar la inmunidad de la población, es decir, la inmunoprevención. De ahí el cambio de nombre de «calendarios de vacunación» a «calendarios de vacunaciones e inmunizaciones» adoptado tanto por las autoridades sanitarias como por las sociedades científicas¹.

La inmunoprevención está en continua actualización y requiere que todo el personal sanitario implicado en la administración de las vacunas participe con regularidad en programas de formación continuada. Las variaciones epidemiológicas de las enfermedades inmunoprevenibles, los nuevos conocimientos sobre el impacto de las vacunas en la población, la aparición de nuevas cepas, serotipos, mutaciones o fenómenos de reemplazo para algunos microorganismos, y el desarrollo de nuevas vacunas y productos biológicos inmunizantes, requieren ampliar de forma constante los conocimientos. Además, la posibilidad de inmunizar frente a más enfermedades y la necesidad de incrementar el número de antígenos a ad-

ministrar en algunas vacunas, especialmente en los primeros 2 años de la vida, obligan a replantear los programas de inmunización con el fin de optimizar los calendarios sistemáticos para que estos sean razonablemente amplios, coste-efectivos y sostenibles.

Tras un análisis protocolizado de la epidemiología y la morbimortalidad de las enfermedades inmunoprevenibles, de los datos de seguridad, inmunogenicidad, eficacia y efectividad de los preparados disponibles, de las posibles repercusiones, epidemiológicas o logísticas, de introducir una nueva inmunización, de los aspectos éticos y, finalmente, de los datos de coste-efectividad y de las posibilidades económicas de su financiación, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), basándose en las recomendaciones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, es el organismo que en España establece las recomendaciones del calendario de inmunizaciones con financiación pública: el «Calendario común de vacunaciones e inmunización a lo largo de toda la vida» (Fig. 1)^{2,3}.

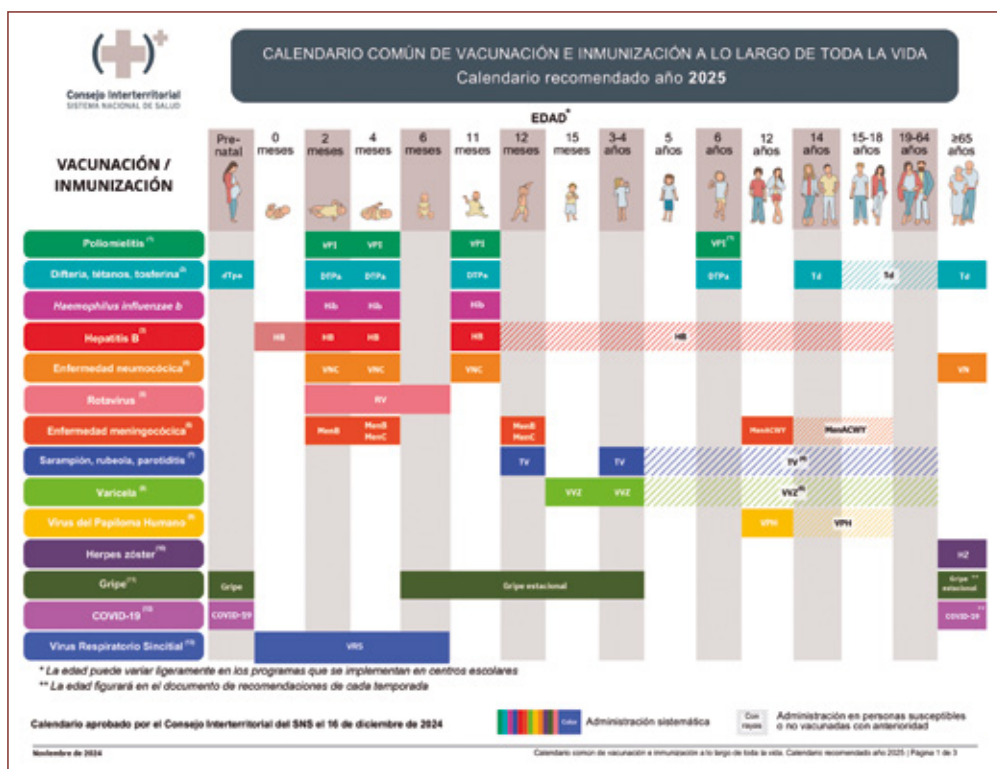


Figura 1. Calendario de vacunación e inmunización a lo largo de toda la vida del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de salud, 2025.

La disponibilidad de vacunas comercializadas frente a enfermedades inmunoprevenibles con morbilidad significativa, pero no incluidas en el calendario sistemático de la comunidad autónoma, genera controversias entre las familias, los profesionales y las sociedades científicas. Solo la inmunización sistemática con financiación pública puede conseguir altas coberturas que permiten obtener, además del beneficio individual del inmunizado, un impacto favorable en la comunidad y, para determinadas vacunas, una inmunidad de grupo. Sin embargo, también es cierto que el derecho individual a la salud siempre debe prevalecer, y es la base que justifica el derecho a disponer de una información veraz, actualizada, basada en la evidencia y entendible, que permita decidir libremente y acceder a vacunas que representen un beneficio reconocido para la salud individual.

Las autoridades sanitarias tienen un doble objetivo: lograr un beneficio individual del inmunizado y, si la vacuna lo permite, reducir el impacto de la enfermedad en toda la comunidad mediante la inmunidad de grupo generada. En cambio, los profesionales sanitarios y las sociedades científicas, como la Asociación Española de Pediatría (AEP), en sus recomendaciones de inmunización se plantean, además del beneficio individual y comunitario del calendario común, el beneficio individual de algunas vacunas no financiadas públicamente, con el fin de ofrecer la máxima protección disponible a sus pacientes (Fig. 2)⁴.

En esta mesa de debate sobre calendarios de vacunaciones e inmunizaciones se analizan los cambios producidos en los calendarios en España en 2024-2025, con el objetivo de conocer las consideraciones, los argumentos, las justificaciones, las dificultades y también las previsiones futuras que tanto las autoridades sanitarias desde una perspectiva nacional (CISNS) como las comunidades autónomas (concretamente Cataluña) y las sociedades científicas (AEP) esgrimen para establecer sus recomendaciones.

CALENDARIOS DE VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN EN ESPAÑA

El «Calendario común de vacunación e inmunización a lo largo de toda la vida» aprobado por el CISNS es el que en España establece las recomendaciones de inmunizaciones con financiación pública. Este calendario es el que deben cumplir todas las comunidades y ciudades autónomas, aunque estas tienen la potestad de ampliar las inmunizaciones en sus calendarios.

Calendario de Vacunaciones e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría Sistemático 2025 www.aeped.org															
VACUNA O ANTICUERPO MONOCLONAL	Embarazadas	Niños (edad en meses)						Niños y adolescentes (edad en años)							
		0	2	4	6	11	12	15	2	4	6	10	12	14	15-18
Hepatitis B ^a			HB	HB		HB									
Difteria, tétanos y tosferina ^b	Tdpa		DTPa	DTPa		DTPa					DTPa/Tdpa	Tdpa			
Poliomielitis ^c			VPI	VPI		VPI					VPI				
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b ^d			Hib	Hib		Hib									
Neumococo ^e			VNC	VNC	(VNC)	VNC									
Rotavirus ^f			RV	RV	(RV)										
Meningococo B ^g			MenB	MenB			MenB						MenB		
Meningococos ACWY ^g				Men ACWY			Men ACWY							Men ACWY	
Gripe ^h	Gripe				Gripe										
SARS-CoV-2 ^h	SARS-CoV-2														
Sarampión, rubéola y parotiditis ^{i,j}							SRP		SRP-Vax						
Varicela ^k								Vax	SRP-Vax + SRPV						
Virus del papiloma humano ^l													VPV		
Virus respiratorio sincitial ^m	VRS	AcVRS													

Figura 2. Calendario de vacunaciones e inmunizaciones sistemáticas de la Asociación Española de Pediatría, 2025⁴.

Las novedades más notables en 2024-2025 son³:

- El calendario de vacunaciones para toda la vida incluye la vacunación prenatal, basada en la vacunación de la embarazada para protegerla a ella y al lactante durante los primeros meses frente a la tosferina, la gripe y la COVID-19 (vacunas Tdpa, gripe inactivada y COVID-19).
- La propuesta de vacunación infantil, extendida a la vacunación del adolescente, el adulto y la específica para mayores de 65 años, con las siguientes novedades establecidas progresivamente desde 2023 hasta 2025:
 - Se incluyen, además de la tabla del calendario para personas sanas, dos tablas para personas pertenecientes a grupos de riesgo, menores y mayores de 18 años.
 - Vacunación sistemática en lactantes frente al meningococo B con pauta 2 + 1 a los 2, 4 y 11 meses. En 2024, todas las comunidades autónomas ya habían introducido esta vacunación en sus respectivos calendarios.

- Vacunación frente al rotavirus en lactantes. El programa se ha ido incorporando de forma progresiva en las comunidades autónomas durante 2024 y debe estar incluido en todas ellas al final de 2025.
- Inmunización frente al virus respiratorio sincitial (VRS) con el anticuerpo monoclonal de vida media prolongada nirsevimab, para la prevención de las infecciones por VRS en el lactante, iniciada en la temporada 2023-2024⁵ e incluida en el calendario de 2025³, dirigida a todos los recién nacidos durante la temporada epidémica, de octubre a marzo, y a todos los lactantes menores de 6 meses al inicio de la campaña (nacidos a partir del 1 de abril de 2025). Algunas comunidades autónomas presentan variaciones en la inmunización de repesca de los menores de 6 meses, y alguna no la realiza.
- Vacunación antigripal sistemática en la infancia entre los 6 y 59 meses de edad durante la campaña de vacunación.
- Vacunación sistemática frente al virus del papiloma humano en varones a los 11-12 años, además de en las mujeres. Desde 2025 se reduce a una única dosis para ambos sexos con captación activa hasta los 18 años.
- Vacunación de las personas de 65 años frente al herpes zóster, ampliable a las cohortes entre 66 y 80 años, inmunizando al menos una cohorte por año iniciando con la de 80 años y descendiendo en edad hasta alcanzar a la primera cohorte que se vacunó a los 65 años.
- Vacunación sistemática frente a la COVID-19 en mayores de 65 años (70 años en la temporada 2025-2026), incorporada por primera vez como tal en el calendario de 2025.

Algunas comunidades autónomas incluyen en 2024-2025 en sus calendarios algunas inmunizaciones que amplían las recomendaciones del calendario del CISNS⁶:

- La vacunación antimeningocócica frente a los serogrupos A, C, W e Y (Men ACWY) está incluida a los 12 meses en sustitución de la vacuna Men C en Cataluña y Navarra, y a los 4 y 12 meses en Galicia, Andalucía, Castilla y León, Extremadura, Islas Baleares, Islas Canarias, La Rioja, Ceuta, Melilla y Murcia (Fig. 3).
- Cataluña, Ceuta y Melilla continúan con la vacunación sistemática frente a la hepatitis A con dos dosis a partir de los 15 meses, sin que esta vacunación se haya extendido a otras comunidades autónomas^{6,7}.

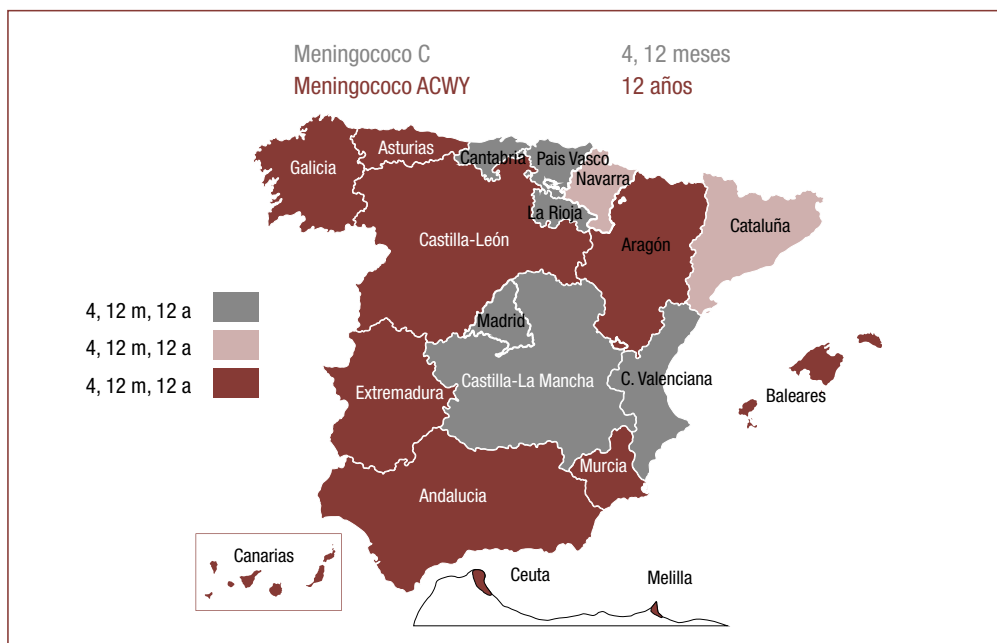


Figura 3. Vacunación antimeningocócica C y ACWY financiada en España, por comunidades autónomas⁶.

- En relación con las nuevas vacunas conjugadas antineumocócicas con mayor número de serotipos, Cataluña, Comunidad de Madrid, Navarra, La Rioja y País Vasco han sustituido la vacuna 13-valente por la 15-valente en niños. El resto de las comunidades autónomas han incluido la vacuna 20-valente en sustitución de la 13-valente (Fig. 4).
- Vacunación frente a la tosferina (Tdpa) a los 11-12 años en Cataluña⁷, a los 13 años en Asturias y a los 14 años en la Comunidad de Madrid y Andalucía.
- En Cataluña se incluye, ya desde 2023, la vacunación frente al herpes zóster en mayores de 90 años, además de en las edades indicadas en el calendario de CISNS⁷.
- Dos comunidades, Murcia y Galicia, han comunicado ampliar la vacunación sistemática frente a la gripe hasta los 9 y 11 años de edad, respectivamente.

La AEP, a través de su Comité Asesor de Vacunas (CAV), ha publicado en enero de 2025 sus recomendaciones, entre las que cabe destacar las siguientes novedades (Fig. 2)⁴:



Figura 4. Vacunación antineumocócica en el niño en España en 2025⁶. VNC15: vacuna antineumocócica conjugada 15-valente en pauta de 2 dosis + 1 dosis de recuerdo. VNC20: vacuna antineumocócica conjugada 20-valente en pauta de 3 dosis + 1 dosis de recuerdo.

- Se mantienen, como en 2024, una tabla de inmunizaciones sistemáticas para personas sanas y otra para pertenecientes a grupos de riesgo.
- Incluye en la tabla de vacunación sistemática la vacuna recombinante frente al VRS en embarazadas para la prevención de la enfermedad por VRS en menores de 6 meses con la vacuna RSVPreF administrada entre las 24 y las 36 semanas de gestación (preferentemente en las semanas 32-36).
- Recomienda el adelanto de las vacunas triple vírica y de la varicela (o de la vacuna tetravírica en las comunidades autónomas que la utilicen) de los 3-4 años a los 2 años de edad.
- Vacunación frente a la tosferina en la preadolescencia (Tdpa), adelantando su administración a los 10-12 años de edad.
- Se recomienda ya desde 2024 la sustitución de la vacuna frente al meningococo C a los 4 meses de edad por la vacuna Men ACWY, quedando la pauta recomendada como 1 + 1 + 1 (4 meses, 12 meses y 12 años), manteniendo el rescate en adolescentes hasta los 18 años con una dosis de Men ACWY si no han recibido ninguna dosis a partir de la edad de 10 años).

- Vacunación sistemática frente a Men B a los 12 años de edad o administración de una dosis de recuerdo a los ya vacunados con anterioridad (vacunados antes de la edad de 10 años).
- Se recomienda preferentemente la vacuna intranasal frente a la gripe en los mayores de 2 años. También, de momento como recomendación individual, se aconseja vacunar a los niños y adolescentes de 5 a 18 años, además de la recomendación sistemática para los de 6 a 59 meses.
- Siguiendo las propuestas de la Organización Mundial de la Salud, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades y el CISNS, la vacunación frente a la COVID-19 pasa a ser recomendada solo para personas mayores de 6 meses con factores de riesgo. Las recomendaciones de vacunación contra la COVID-19 en pediatría se actualizarán periódicamente en la web del CAV-AEP.

DISCUSIÓN

En España no existen variaciones epidemiológicas significativas entre las distintas comunidades autónomas, con la excepción de Ceuta y Melilla en relación a la incidencia de hepatitis A, que justifiquen las diferencias entre los distintos calendarios autonómicos de vacunación e inmunización. Las diferencias se deben a otras variables, como distintas prioridades en el diseño de estrategias de prevención, en los objetivos sanitarios, en la gestión y la disponibilidad de recursos e incluso en los criterios de los comités asesores o de los responsables sanitarios de cada comunidad para la implementación de las estrategias de inmunización.

Hay cuestiones que no son fáciles de entender, tanto para los profesionales como para la población general. Por ejemplo, en la vacunación antimeningocócica frente al serogrupo C, solo cuatro comunidades autónomas siguen el esquema propuesto por el CISNS, ampliando la gran mayoría de estas la protección frente a los serogrupos A,C,W, e Y a los 4 y 12 meses de edad. Y si la epidemiología actual muestra un claro incremento pospandémico de enfermedad meningocócica por el serogrupo B en adolescentes y adultos jóvenes, ¿por qué no se plantea una vacunación sistemática en este grupo etario, como propone la AEP, si se dispone de vacunas efectivas?

Ya que la decisión de vacunar con vacuna conjugada antineumocócica 15-valente o 20-valente queda a criterio de cada comunidad autónoma, se produce una diferencia significativa en la cobertura frente a esta enfermedad, en principio con distribución epidemiológica similar en todo el territo-

rio nacional. También que la vacunación de refuerzo en pacientes de riesgo vacunados con 13-valente se realice con vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente (menos inmunógena) en unas comunidades, y con vacuna conjugada 20-valente en otras, genera una desarmonización difícil de entender. Sería deseable que el CISNS estableciera una recomendación más específica sobre la vacunación antineumocócica en España.

También sería deseable unificar la estrategia de vacunación frente a la tosferina en preadolescentes, no considerada en el calendario de CISNS, pero incluida ya en cuatro comunidades autónomas.

¿Y la vacuna frente a la hepatitis A? Es una vacuna de altísimas eficacia y efectividad, excelente perfil de seguridad, bajo coste, especialmente indicada en entornos de baja endemia como es España, pero solo está recomendada en Cataluña, Ceuta y Melilla. ¿Por qué la AEP tampoco la incluye en su calendario?

La expansión del sarampión en varios países de Europa y la presencia de brotes en algunas zonas de nuestro entorno, ¿no deberían precipitar el avance de la segunda dosis de forma sistemática en todas las comunidades autónomas?

Frente al VRS, España ha sido un país pionero en la estrategia preventiva mediante inmunización con anticuerpo monoclonal en recién nacidos y lactantes. El éxito ha sido espectacular en todos los aspectos: excelente cobertura, excelente aceptabilidad, excelente seguridad y excelente impacto. Ante esta estrategia universal con financiación pública, es complejo plantear la opción de la vacunación en la mujer embarazada con la vacuna recombinante frente al VRS para la prevención en el neonato y el lactante, y más cuando el CISNS recomienda administrar el anticuerpo monoclonal al recién nacido aunque su madre haya sido vacunada.

Frente a la gripe los resultados han sido mucho menos alentadores, pero este año se han conseguido coberturas medias del 40-50% en niños de 6 a 59 meses, en rango similar al de otros países de nuestro entorno que llevan muchos más años vacunando. Es cierto que hay margen de mejora y que cada comunidad autónoma tiene que optimizar sus estrategias de captación y administración, pero asumiendo que con estas coberturas se han logrado impactos claramente favorables, ¿no sería coherente ampliar la edad de vacunación infantil como se plantean algunas comunidades autónomas y propone también la AEP?

La vacunación frente al herpes zóster del adulto, ¿cómo optimizarla y mejorarla? Y la vacunación de los mayores frente al VRS, ¿debe ser un nuevo reto?, ¿para cuándo?

Ninguna de estas cuestiones tiene una respuesta fácil ni única. Son muchas las variables que se deben considerar, y múltiples las razones que tener en cuenta. Pero lo que no se debe obviar es el debate constructivo, basado en la evidencia disponible, con predisposición a mejorar y que permita avanzar hacia un calendario de máximos, razonable, fiel a la epidemiología, de coste asumible y unificado para todos los españoles. La vacunación es la estrategia más coste-efectiva en salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moraga-Llop F, Navarro-Alonso JA. Calendario de vacunaciones e inmunizaciones. No olvidemos la historia. *Vacunas* 2024;25:5-6.
2. Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011. (Consultado el 25 de junio de 2025). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf.
3. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Calendario Común de Vacunaciones a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado en 2025. (Consultado el 25 de junio de 2025). Disponible en: https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf.
4. Álvarez García FJ, Iofrío de Arce A, Álvarez Aldeán, J, Garrote Llanos E, López Granados L, Navarro Gómez ML, et al.; Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario de vacunaciones e inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2025. *An Pediatr (Barc)*. 2025;102:503713.
5. Grupo de Trabajo de utilización de nirsevimab frente a infección por virus respiratorio sincitial de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023. (Consultado el 25 de junio de 2025). Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>.
6. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap). Calendarios de vacunación de España. (Consultado el 25 de junio de 2025). Disponible en: https://aepap.org/calendario_vacunacion/.
7. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Orden SLT/261/2024, de 26 de diciembre, por la que se actualiza el calendario de vacunaciones sistemáticas de Cataluña. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*. 2024 dic 31; núm. 9102. (Consultado el 25 de junio de 2025). Disponible en: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/v/vacunacions/calendari/>.

Calendario del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

Un calendario de vacunación es una secuencia cronológica de vacunas que se administran de forma sistemática en un área geográfica determinada (país, región), con el objetivo de generar inmunidad de la población frente a enfermedades para las que se dispone de vacunas eficaces.

En el año 2025 se cumplen 50 años del primer calendario de vacunación en España¹. A lo largo de todos estos años, los sucesivos calendarios se han ido actualizando y han sido una herramienta preventiva básica en salud pública. Estas modificaciones han teniendo en cuenta los avances de la evidencia científica en el ámbito de la vacunación, la aparición de nuevas vacunas y el aumento del conocimiento sobre mejores estrategias de vacunación, así como la situación epidemiológica. Esto ha sido posible gracias a las evaluaciones constantes que se llevan a cabo para actualizar los programas de vacunación².

Hasta el año 2018, los calendarios de vacunación iban dirigidos a la población infantil, en la que las coberturas logradas en nuestro país han alcanzado unas cifras muy exitosas. A partir del año 2019 se incorporan en los calendarios de vacunación recomendaciones para todas las etapas de la vida, dando lugar al calendario de vacunación a lo largo de toda la vida³. Además, se revisan y actualizan las recomendaciones de vacunación en grupos de riesgo⁴. Desde entonces, anualmente se actualizan y publican el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida (Fig. 1) y el calendario de vacunación en grupos de riesgo para menores (Fig. 2) y para mayores

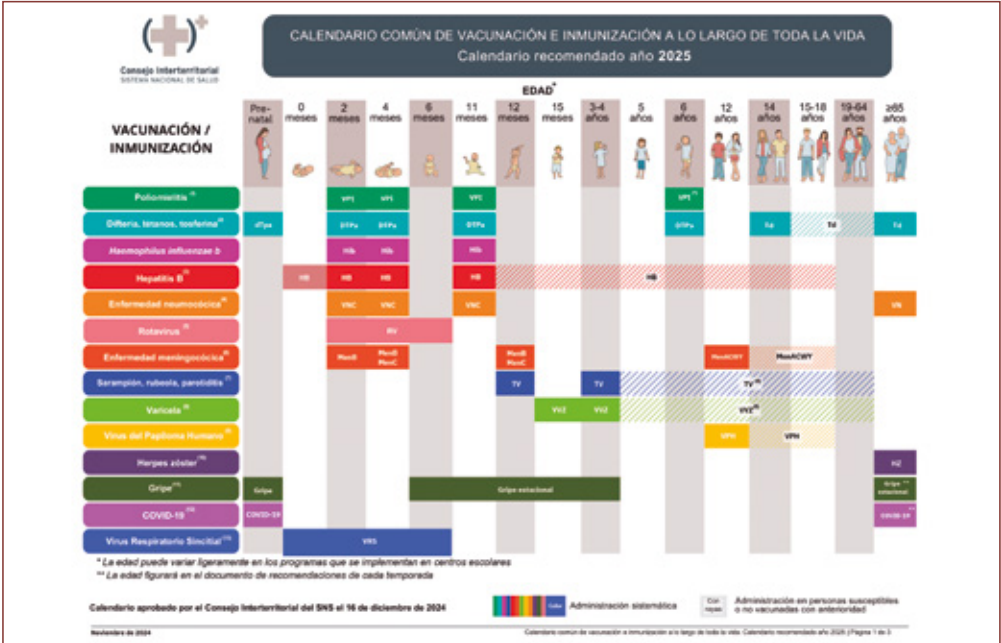


Figura 1. Calendario de vacunación e inmunización a lo largo de toda la vida del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 2025.



Figura 2. Calendario de vacunación/inmunización específica en menores (<18 años) y adolescentes con condiciones de riesgo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 2025.



Figura 3. Calendario de vacunación/inmunización específica en personas adultas (≥18 años) con condiciones de riesgo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 2025.

de 18 años (Fig. 3). Además, también se revisan y actualizan los calendarios acelerados, para personas que no han iniciado la vacunación a la edad establecida o se desconoce su estado de vacunación⁵.

El calendario para 2025 incluye vacunas frente a 18 enfermedades, y las diferencias entre las recomendaciones de las comunidades autónomas y las del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) son mínimas.

CÓMO SE DECIDE QUÉ VACUNAS SE INCLUYEN EN EL CALENDARIO DE VACUNACIÓN

El órgano que acuerda la incorporación de las vacunas en el calendario es el CISNS, que fue creado mediante la Ley General de Sanidad como un órgano permanente de coordinación, cooperación y comunicación entre la Administración del Estado y las comunidades autónomas⁶, con la finalidad de

mantener la equidad y la cohesión en el acceso a las prestaciones sanitarias. En el CISNS están representadas todas las comunidades autónomas con la figura de los consejeros de sanidad, así como el Ministerio de Sanidad, y las decisiones en el ámbito de las vacunas se acuerdan tras evaluaciones realizadas con una base científico-técnica.

Del CISNS depende la Comisión de Salud Pública, que establece acuerdos sobre políticas básicas comunes en temas de salud pública. Esta comisión se coordina por la persona encargada de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y está formada por los Directores Generales responsables de Salud Pública de las comunidades autónomas.

La Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones⁷ depende de la Comisión de Salud Pública, y es el órgano que elabora documentos técnicos basados en la evidencia científica y la epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles, que sirven de apoyo a la Comisión de Salud Pública para la toma de decisiones sobre los programas de vacunación para el conjunto del Estado.

La elección de los asuntos a trabajar por la Ponencia la realiza la Comisión de Salud Pública, pero en ocasiones es por iniciativa de la propia Ponencia.

En función de la complejidad del tema abordado se constituyen grupos de trabajo específicos, con la aprobación posterior en el seno de la Ponencia. Todos los documentos de recomendaciones emitidos se elevan a la Comisión de Salud Pública para su aprobación final.

El procedimiento utilizado por los grupos de trabajo para elaborar propuestas se describe en el documento *Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el programa de vacunación en España*⁸, que define un marco de evaluación para establecer recomendaciones en los programas de vacunación.

Estos criterios de evaluación se utilizarán siempre que se evalúe la posible introducción de una vacuna en los programas de vacunación. Además, en caso de proponer otras modificaciones, como la introducción o la eliminación de una dosis de un antígeno, o un cambio de la pauta de administración de un antígeno, se valorará la conveniencia de utilización de este marco de evaluación. Con la aplicación de estos criterios se pretende hacer más explícita la metodología utilizada, siguiendo un proceso estructurado de evaluación. Esto aporta mayores transparencia, solidez y credibilidad al proceso de evaluación. También se pretende incluir el análisis de aspectos éticos, que deben aparecer de manera explícita en la evaluación.

Se consideran cinco criterios de evaluación que, conjuntamente, proporcionan un marco para el análisis sistemático de los argumentos a favor y en contra de la inclusión y la priorización de cambios en el programa de vacunación:

- Carga de la enfermedad.
- Efectividad y seguridad de la vacuna.
- Repercusiones de la modificación en el programa de vacunación.
- Aspectos éticos.
- Evaluación económica.

El análisis de cada criterio deberá hacerse en una secuencia ordenada siguiendo una serie de pasos:

- Paso 1: carga de la enfermedad y estudio de la efectividad y la seguridad de la vacuna.
- Paso 2: repercusiones en el programa de vacunación y aspectos éticos.
- Paso 3: evaluación económica.

Cada uno de estos criterios supone la valoración de diferentes aspectos, que se definen en el documento a través de preguntas a las que se debe responder en los documentos de evaluación que elabore la Ponencia.

El establecimiento, la ejecución y la evaluación del calendario de vacunación en el territorio respectivo es competencia de las comunidades autónomas.

NOVEDADES DEL CALENDARIO DE VACUNACIÓN DEL CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD 2024-2025

Una de las novedades más destacables en el año 2024 es el cambio de denominación, pasando a ser *Calendario común de vacunaciones e inmunizaciones a lo largo de toda la vida*. Esto obedece a la recomendación por primera vez de la administración sistemática, en la temporada 2023-2024, de un anticuerpo monoclonal como inmunización pasiva para prevenir la enfermedad grave por virus respiratorio sincitial (VRS) en el recién nacido y en el lactante.

Con la metodología establecida en el documento *Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el programa de vacunación en España*, la Ponencia ha elaborado ocho documentos científico-técnicos en los últimos años, que han establecido la recomendación de incorporación de vacunas en el calendario a lo largo de los años 2024 y 2025.

En el calendario del año 2023 se incorporó la vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva por el serogrupo B en el lactante⁹. Teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad meningocócica invasiva por la mortalidad y las secuelas que produce, el conocimiento actual de la efectividad de la vacuna y la equidad de la medida en la población, se recomienda la vacunación sistemática frente a al meningococo del serogrupo B en la población infantil con una pauta 2 + 1 a los 2, 4 y 12 meses de edad, insistiendo en la importancia de vacunar en tiempo a los 2 y 4 meses de edad. En el calendario se establece que la incorporación de esta vacuna en las diferentes comunidades autónomas podrá realizarse hasta el final del año 2024.

La vacunación frente al rotavirus¹⁰ a partir de las 6 semanas de vida se incorporó en el calendario en el año 2024. Se puede utilizar cualquiera de las dos vacunas disponibles. En lactantes con una edad gestacional inferior a la que figura en las fichas técnicas (≥ 25 semanas o ≥ 27 semanas, según la vacuna) se puede administrar contando con el consentimiento informado de los progenitores o de los tutores legales. Estas recomendaciones deben estar implantadas en todas las comunidades autónomas antes del final de 2025.

En cuanto a la vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH), se han introducido novedades importantes en los últimos años. En 2023 se incorporó la vacunación con dos dosis separadas por un periodo de 6 meses en adolescentes varones a los 12 años de edad¹¹, sumándose a la vacunación de las mujeres a esa misma edad, que viene realizándose desde el año 2007. Como fecha límite para incluir la vacunación frente al VPH en todas las comunidades autónomas se establece el final del año 2024.

Además, se amplía el objetivo general del programa de vacunación frente al VPH a la prevención, en ambos sexos, de la infección persistente y de las enfermedades relacionadas con el VPH, independientemente del genotipo causante, localizadas en el cuello uterino, el área anogenital y la cabeza y el cuello.

Asimismo, en el calendario de 2025 se recomienda la administración de una única dosis de vacuna frente al VPH a los niños y niñas de 12 años de edad¹². La recomendación se basa en la evidencia disponible sobre esta

estrategia, así como en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y de otros países de nuestro entorno. En este contexto es necesario utilizar los datos de los registros de vacunación, del programa de cribado de cáncer de cuello uterino y de los registros de tumores, para analizar la influencia del número de dosis administradas y de la edad de vacunación en la incidencia de lesiones preneoplásicas y neoplásicas de cuello uterino relacionadas con el VPH. Estos análisis deben mantenerse en el tiempo para detectar posibles cambios en la incidencia a largo plazo. Completando esta estrategia, se establece la captación de hombres y mujeres no vacunados hasta los 18 años (incluidos) con una única dosis de vacuna.

En el año 2025 se ha incorporado en el calendario la recomendación de inmunización pasiva frente al VRS, con una dosis de anticuerpo monoclonal antes del comienzo y durante la temporada estacional de VRS en los menores de 6 meses. Se incluyen todos los nacidos entre el 1 de abril del año de comienzo de la temporada y el 31 de marzo del año de final de temporada. Los nacidos durante la temporada (de octubre a marzo) deberán recibir el anticuerpo monoclonal de manera muy precoz, preferiblemente en las primeras 24-48 horas tras el nacimiento¹³.

Si bien esta inmunización pasiva se presenta en el calendario del año 2025, ya se había incorporado en todas las comunidades autónomas durante la temporada 2023-2024, siendo España el primer país en poner en marcha una estrategia de inmunización para proteger a todos los lactantes frente al VRS, con la administración de más de 277.000 dosis. Las coberturas alcanzadas fueron elevadas, con una media del 92% en los recién nacidos durante la temporada y del 88% en los nacidos antes de comenzarla.

En la población adulta, en 2023, por primera vez en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida se recomendó la vacunación frente al virus herpes zóster de la población a los 65 años (nacidos en 1958). La pauta de administración establecida consta de dos dosis separadas por un intervalo mínimo de 8 semanas. Además, se podrán captar progresivamente cohortes entre los 66 y 80 años, comenzando por la población que cumple 80 años¹⁴, en función de la disponibilidad de dosis. Se captará y vacunará al menos una cohorte por año, comenzando por la que cumple 80 años y descendiendo en edad hasta alcanzar a la primera cohorte que se vacunó a los 65 años.

Otras novedades que se han incorporado en los calendarios de vacunación de los últimos años han sido las siguientes:

- Vacunación frente a la gripe: durante la temporada 2023-2024 se incorporan los fumadores como grupo de riesgo con indicación de vacu-

nación, y en la temporada 2024-2025 se incluye a las personas celiacas, las personas con fístulas de líquido cefalorraquídeo, el personal que trabaja en guarderías y en centros de educación infantil, y los niños entre 6 y 59 meses de edad.

- Vacunación frente al herpes zóster: en 2024 se revisaron las recomendaciones y se incluyeron, además de los grupos de riesgo que ya estaban reflejados, las personas mayores de 50 años en tratamiento con determinados fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores, así como todas las personas con el antecedente de dos o más episodios de herpes zóster.
- Vacunación frente a la COVID-19: si bien se vienen realizando campañas de vacunación cada temporada, en 2025 es la primera vez que aparece reflejada en el calendario de vacunación e inmunización a lo largo de toda la vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olmedo Lucerón C, Limia Sánchez A, Fernández Dueñas A, Sánchez Afán de Rivera I, Bruña Vara J, Cantero Gudino E, et al. Cincuenta años del primer calendario común de vacunación. *Rev Esp Salud Publica*. 2024; 98:e202412063.
2. Ministerio de Sanidad. Promoción de la salud y prevención. Vacunas y programas de vacunación. Histórico de calendarios de vacunación. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/calendario/historicoCalendarios.htm>.
3. Ministerio de Sanidad. Promoción de la salud y prevención. Vacunas y programas de vacunación. Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/calendario/Calendario_Todalavida_2019.htm.
4. Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio de 2018. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf.
5. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Calendario acelerado de vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, 12 de julio de 2023 (actualizado en enero de 2025). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/Calendario_Acelerado_Vacunaciones.pdf.
6. Ministerio de Sanidad. Consejo Interterritorial. Introducción y marco legal. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad (LGS) y disposiciones de desarrollo. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/consejoInterterri/introduccion.htm>.

7. Limia Sánchez A, Olmedo Lucerón C, Soler Soneira M, Cantero Gudino E, Sánchez-Cambronero Cejudo L. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y evolución del calendario de vacunación en España. *Rev Esp Salud Publica*. 2020;94:e202003018.
8. Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf.
9. Grupo de trabajo Vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad; 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/MenB_2022.pdf.
10. Grupo de trabajo Vacunación frente a rotavirus de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a rotavirus. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad; 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Rotavirus_Recomendaciones2024.pdf.
11. Grupo de trabajo de VPH en varones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a VPH en varones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Recomendaciones_vacunacion_VPHVarones.pdf.
12. Grupo de trabajo de Recomendaciones de Vacunación frente a VPH de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Actualización de las recomendaciones de vacunación frente a VPH. Revisión de la estrategia de una dosis. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad; 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VPH_recomendaciones_vacunacion_estrategia1dosis.pdf.
13. Grupo de trabajo Utilización de nirsevimab frente a infección por virus respiratorio sincitial de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Actualización de recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2024-2025 en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad; 2024. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>.
14. Grupo de trabajo de Vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a herpes zóster. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad; 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf.

Calendario de vacunaciones e inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría

El año 2025 es importante para la vacunología española porque se celebran varias efemérides: 50 años del primer calendario nacional de vacunaciones en España (1975), 45 años del primer calendario autonómico de vacunaciones tras el inicio de las transferencias en materia de sanidad (Cataluña, 1980), 30 años del primer calendario del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y de la Asociación Española de Pediatría (1995), y 25 años de la fundación de la Asociación Española de Vacunología.

En estos 30 años desde el primer calendario¹, el Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) ha desempeñado un papel fundamental en la recomendación y la actualización de los calendarios vacunales en España desde su constitución el 7 de mayo de 1994, siendo presidente de la AEP José Peña Guitián y el primer coordinador del CAV-AEP Javier Arístegui Fernández. El 17 de diciembre de ese año se hizo público su primer calendario de vacunación infantil para 1995, que fue puesto en conocimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo y de los Departamentos de Sanidad de todas las comunidades autónomas.

Los siguientes calendarios se dieron a conocer en 1999, 2001 y 2003, y desde 2003 se publica anualmente. A lo largo de estos años, las recomendaciones realizadas en los sucesivos calendarios han ido evolucionan-

do para adaptarse a los avances científicos y a las necesidades epidemiológicas de la población infantil, de los adolescentes y de las embarazadas. La incorporación de nuevas vacunas e inmunizaciones, y la modificación en las pautas de administración, han sido aspectos clave para mejorar la salud pública y reducir la incidencia de enfermedades infecciosas.

CALENDARIO DE VACUNACIONES E INMUNIZACIONES DE LA AEP PARA 2025

El Calendario de Vacunaciones e Inmunizaciones de la AEP para 2025² (Fig. 1) presenta las siguientes novedades respecto al del año anterior:

- Debido al aumento de los casos y de los brotes de sarampión en los últimos años, se recomienda adelantar la segunda dosis de vacuna triple vírica a los 2 años de edad.
- Como consecuencia de lo anterior, debido a que muchas comunidades autónomas usan vacuna tetravírica para las segundas dosis de triple vírica y varicela, se recomienda, para todas las comunidades autónomas, adelantar la segunda dosis de vacuna frente a la varicela a los 2 años de edad.
- Debido al muy importante aumento de los casos de tosferina desde finales de 2023 y especialmente en 2024, se recomienda adelantar la dosis de vacuna contra el tétanos, la difteria y la tosferina acelular (Tdpa) en la adolescencia a los 10-12 años de edad.
- Para completar la protección frente a la enfermedad meningocócica en la adolescencia, se recomienda la vacunación frente al serogrupo B (MenB) a los 12 años de edad.
- Se modifica la pauta de vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) a una dosis única de VPH-9 a los 10-12 años de edad, con rescate hasta los 18 años.
- Se considera que la vacunación frente a la gripe debe ser sistemática hasta los 18 años, pero dadas las decepcionantes coberturas en los niños de 6-59 meses, se cree prioritario actualmente aumentar dichas coberturas y, una vez conseguido este objetivo, ampliar la vacunación a niños y adolescentes de 5-18 años.

Se mantienen como en el calendario de 2024, entre otras, las tablas de inmunización sistemática para personas sanas y de grupos de riesgo, el

En los siguientes apartados se profundiza en las principales novedades del calendario de 2025.

VACUNACIÓN FRENTE AL MENINGOCOCO B EN LA ADOLESCENCIA

En Europa, MenB sigue siendo el serogrupo más frecuente causante de enfermedad meningocócica invasora (EMI) a cualquier edad. Además, casi uno de cada cuatro adolescentes presentan o han estado colonizados por meningococos en la nasofaringe.

A la vacunación sistemática frente al MenB en lactantes con pauta 2 + 1 a los 2, 4 y 12 meses de edad se suma este año la recomendación de la vacunación sistemática en la adolescencia a los 12 años de edad, con pauta según el antecedente de vacunación. Para el resto de las edades pediátricas, la recomendación es de tipo individual.

En adolescentes no vacunados con anterioridad frente al MenB se recomienda la vacunación a los 12 años con cualquiera de las dos vacunas disponibles (4CmenB, MenB-fHbp) con pauta de dos dosis, con un intervalo mínimo entre ellas de 1 mes para 4CmenB y de 6 meses para MenB-fHbp. En adolescentes vacunados durante la infancia con 4CMenB (única vacuna que por ficha técnica se puede aplicar antes de los 10 años de edad) se recomienda una dosis de refuerzo con 4CMenB, ya que las vacunas frente al MenB no son intercambiables³.

La vacunación del adolescente y su protección directa frente al MenB completaría la prevención frente a la EMI en este grupo de edad, que habitualmente suele ser el segundo en incidencia de esta enfermedad tras los menores de 4 años, preparándolos no solo frente al incremento de este serogrupo y su epidemiología impredecible, sino también frente al aumento de brotes en adolescentes que están ocurriendo en países de nuestro entorno, como sucedió en Francia y el Reino Unido, donde se requirieron campañas regionales de vacunación con la consiguiente alarma social y sanitaria.

La edad recomendada para su administración se establece en los 12 años, con las siguientes ventajas⁴:

- A esta edad suele haber una visita establecida en los programas de atención al niño y al adolescente, por lo que no se generaría una nueva citación específica.
- Coincide con la coadministración recomendada a esa edad de las vacunas frente al VPH y MenACWY.

- Dentro de la etapa de la adolescencia, se protegería desde la edad más temprana.
- Con los datos de protección tras la vacunación de hasta 7,5 años, se protegería durante toda la adolescencia, al menos hasta los 20 años.
- Se minimizaría la disminución de la protección en adolescentes y adultos jóvenes vacunados en la infancia.
- Proporciona una oportunidad de unificar y potenciar el mensaje de prevención frente a la EMI causada por los meningococos circulantes al hacerse la recomendación de vacunación frente a todos los serogrupos.

La ampliación de la prevención frente al MenB a la ya establecida frente a los MenACWY reduciría la incidencia de enfermedad por todos los serogrupos inmunoprevenibles mediante la protección individual directa y reduciendo el número de adolescentes susceptibles, y por tanto la probabilidad de brotes en esta edad en la que, por su estilo de vida y socialización, los adolescentes son más propensos a iniciar un brote. No se buscaría exclusivamente evitar mortalidad, sino también el impacto que tiene en aquellos que han sobrevivido en cuanto a morbilidad, salud mental, vida social y calidad de vida en general.

Además del objetivo de prevención frente al MenB, habría que considerar el beneficio secundario de la potencial protección frente al gonococo, lo que podría tener especial relevancia en el momento actual, cuando en España está aumentando la incidencia de infecciones de transmisión sexual, entre las que se encuentran las causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, en todas las edades. En Australia se ha constatado un impacto significativo tras la introducción de 4CMenB en el calendario vacunal para adolescentes en 2019, con una eficacia vacunal frente al gonococo en torno al 44% a los 4 años de seguimiento y una reducción tanto de la incidencia de la enfermedad como de su transmisión.

La inclusión de los adolescentes en los calendarios de vacunación ya ha sido adoptada por países y regiones de nuestro entorno, con distintas estrategias de vacunación. En los Estados Unidos de América se recomienda, bajo toma de decisiones compartida entre médico y paciente, entre los 16 y los 23 años, preferentemente a los 16-18 años. En Suiza se recomienda a los 11-15 años, junto con un rescate hasta los 20 años de edad. La República Checa financia la vacunación a los 14 años de edad. Australia la incluye en dos programas regionales a los 15 años de edad, con rescate desde los 17

hasta los 20 años en el sur de Australia y hasta los 19 años en Queensland. Nueva Zelanda la recomienda para los adolescentes que vayan a iniciar una convivencia en entornos reducidos, como residencias, alojamientos compartidos o establecimientos militares, e igualmente en dos regiones de Canadá se contempla la vacunación de los menores de 25 años que vayan a residir por primera vez en entornos de convivencia cercana, como son los reclutas militares y los estudiantes de educación secundaria o posterior que viven en residencias. En Francia se reembolsa a los vacunados entre los 15 y los 24 años de edad. Austria y Hungría establecen una tarifa para la vacunación de los adolescentes. En algunas regiones italianas que recomiendan la vacunación de los adolescentes existe una modalidad de copago.

El CAV-AEP considera que esta vacunación, fuera de las edades en las que se indica como sistemática, debe recomendarse de manera individual en todos los niños y adolescentes no vacunados previamente frente al MenB, pudiendo recibir una pauta con cualquiera de las vacunas disponibles para su edad.

ADELANTO DE LA DOSIS DE Tdpa EN LA ADOLESCENCIA A LOS 10-12 AÑOS

El CAV-AEP recomienda la vacunación frente a la tosferina con Tdpa desde 2005. Como novedad respecto al calendario anterior, y debido al gran número de casos notificados en 2024 (30.982, pero dado el frecuente infradiagnóstico de esta enfermedad se considera que la incidencia pudo ser del doble o el triple), siendo el grupo de 10-14 años de edad el que registró la mayor tasa de incidencia (617 casos por 100.000 habitantes), en 2025 se recomienda el adelanto de la edad de aplicación de los 12-14 años a los 10-12 años.

Según el European Centre for Disease Prevention and Control⁵, 24 países de la Unión Europea recomiendan una dosis de vacuna frente a la tosferina en la adolescencia, mientras que solo seis (España entre ellos) no lo hacen; también 14 países recomiendan una dosis en el adulto y en 8 la administran cada 10 años. Además, otros países, como Australia, Canadá y los Estados Unidos de América, tienen incorporada en sus calendarios la vacunación frente a la tosferina en la adolescencia.

En España, Ceuta, Melilla y la Comunidad de Madrid la incluyeron en su calendario, pero luego discontinuaron su administración. Desde 2017, el Principado de Asturias la incorporó como sistemática a los 13 años. En 2025, tres comunidades autónomas se han sumado a su inclusión en

la adolescencia: Cataluña y la Comunidad de Madrid desde enero, a los 11-12 años y a los 14 años, respectivamente, y Andalucía a los 14 años con inicio el 1 de marzo; además, en esta comunidad se hace un rescate para adolescentes de entre 15 y 18 años no vacunados con anterioridad con Td o Tdpa a partir de los 10 años.

A pesar de que se sabe que la tosferina en adolescentes no suele producir una clínica grave, que las actuales vacunas son eficaces pero no impiden la colonización, la infección ni la transmisión, y que la duración de la protección tras la vacunación es limitada, el CAV-AEP considera necesaria la protección del adolescente frente a la tosferina (Tdpa) por los siguientes motivos:

- Protección individual para prevenir la enfermedad en esta etapa, ya que son más susceptibles a la infección por la pérdida de la inmunidad natural o vacunal.
- Importante carga de enfermedad: consultas repetidas en atención primaria y en urgencias hospitalarias.
- Minimizar los brotes escolares y familiares, que conllevan estudios de contactos y su manejo y seguimiento por los servicios de epidemiología y de salud pública.
- Costes directos de la enfermedad: tratamiento, quimioprofilaxis, pruebas diagnósticas, etc.
- Costes indirectos: absentismo escolar, pérdida de días de trabajo, etc.

ADELANTO DE LAS SEGUNDAS DOSIS DE LAS VACUNA TRIPLE VÍRICA Y CONTRA LA VARICELA A LOS 2 AÑOS DE EDAD

También este año se considera que ha llegado el momento de reducir la edad de administración de la segunda dosis de las vacunas triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis) y contra la varicela a los 2 años de edad, dados los brotes de sarampión que están ocurriendo en todo el mundo, incluida España, donde se confirmaron 217 casos en 2024, 51 de ellos importados y el resto relacionados con casos importados o sin contacto conocido⁶. Hasta el 20 de julio de 2025 se han confirmado 326 casos, de los que 100 son importados⁷.

El objetivo de esta recomendación es reducir el riesgo de contagio en niños no vacunados o parcialmente vacunados, corregir de forma precoz posibles fallos vacunales primarios y aumentar las coberturas de vacunación.

El *Plan de eliminación del sarampión en España* (2010)⁸ estableció el objetivo de alcanzar unas coberturas de vacunación del 95% con ambas dosis en cada comunidad autónoma y en el ámbito nacional. Mientras la cobertura global para la primera dosis cumple cada año con ese objetivo, no es así para la segunda dosis. Esta situación llevó en el año 2021 a plantear tres estrategias y seis objetivos dentro del *Plan Estratégico para la Eliminación del Sarampión y la Rubéola en España 2021-2025*⁹, entre ellos la mejora de las coberturas vacunales. Los datos facilitados por el Ministerio de Sanidad a través de la plataforma SIVAMIN¹⁰ muestran que, en 2023, la cobertura nacional de vacunación con triple vírica fue del 97,83% para la primera dosis y del 94,42% para la segunda. Andalucía, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Galicia y Navarra cumplieron con el objetivo de al menos un 95% de cobertura para las dos dosis, y se han quedado cerca Cataluña y la Región de Murcia. Las dos ciudades autónomas presentan coberturas preocupantes para ambas dosis, así como Aragón, Canarias y La Rioja. Por su parte, Baleares y la Comunidad Valenciana no ofrecieron datos.

En el contexto actual, se deben hacer esfuerzos para conseguir y mantener unas coberturas de vacunación superiores al 95% con ambas dosis. Con el propósito de alcanzar este objetivo y a la vista de que en algunas comunidades autónomas la cobertura ha disminuido, en especial para la segunda dosis, se recomienda administrar la primera dosis a los 12 meses (triple vírica) y la segunda a los 24 meses (triple vírica o tetravírica), para la corrección precoz de posibles fallos vacunales primarios, aumentar las coberturas vacunales y lograr una adecuada protección de grupo. Esta recomendación ya la realizan también algunos de nuestros países vecinos: Alemania (primera dosis a los 11-14 meses y segunda a los 15-23 meses), Austria (primera dosis a los 10-13 meses y segunda a partir de los 14 meses), Francia (primera dosis a los 12 meses y segunda a los 15-23 meses), el Reino Unido (primera dosis a los 12-13 meses y segunda a los 18 meses) y Suiza (primera dosis a los 9 meses y segunda a los 12 meses).

En noviembre de 2024, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad publicó el informe titulado *Evaluación del impacto del 2.º estudio de seroprevalencia en el programa de vacunación frente a sarampión*¹¹, realizado en los años 2017-2018 para evaluar los posibles ajustes en el programa de vacunación teniendo en cuenta los resultados de vigilancia epidemiológica más recientes. Como conclusiones de este documento, no se considera necesario modificar el programa de vacunación frente al sarampión en el calendario común de vacunación a

lo largo de toda la vida, no se recomienda el uso de una tercera dosis de vacuna triple vírica en personal sanitario con dos dosis documentadas (independientemente del tiempo que haya transcurrido tras la segunda dosis), no se recomienda realizar serología frente al sarampión de manera sistemática en población general ni en personal del entorno sanitario, y es necesario insistir en que toda la población esté adecuadamente protegida frente al sarampión con dos dosis de vacuna siempre que no hayan padecido la enfermedad.

VACUNACIÓN ANTIGRIpal EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Desde 2004, el CAV-AEP publica, antes del inicio de cada temporada, sus recomendaciones sobre la vacunación frente a la gripe en la infancia y la adolescencia. Desde 2021, el CAV-AEP ha venido recomendando la vacunación antigripal infantil universal en niños entre 6 y 59 meses, sin menoscabo de la recomendación en edades posteriores, pues además de proporcionar al niño y al adolescente protección individual, contribuye de forma importante a la protección familiar y comunitaria.

En la actualidad, cerca de 80 países tienen un programa de vacunación sistemática antigripal estacional en la infancia. España inició en la temporada 2023-2024 la vacunación sistemática en todas las comunidades autónomas; el año anterior ya lo hicieron Andalucía, Galicia y la Región de Murcia.

Se considera que la vacunación frente a la gripe debe ser sistemática hasta los 18 años, pero dadas las decepcionantes coberturas en los niños de 6-59 meses, resulta prioritario actualmente aumentar dichas coberturas y, una vez logrado, ampliar la vacunación a niños y adolescentes de 5-18 años. Por este motivo, en el calendario de la AEP de 2025 la recomendación de vacunación es sistemática en el grupo de 6-59 meses, y recomendación individual en el de 5-18 años. El 10 de abril de 2025 se publicaron en la web del CAV-AEP sus recomendaciones para la campaña 2025-2026¹², con la principal novedad de incluir la vacunación sistemática desde los 5 hasta los 17 años de edad; esta recomendación quedará recogida en el calendario de la AEP de 2026. Algunas comunidades autónomas ya han informado de su intención de extender la vacunación a los mayores de 5 años, como por ejemplo la Región de Murcia, que hará una vacunación escolar hasta los 9 años (en 4.º curso de educación primaria).

En niños de 2 o más años de edad y adolescentes hasta los 17 años, la vacuna recomendada es la atenuada intranasal, si no hay contraindicación para su administración, por su mayor aceptabilidad, para facilitar la mejora de las coberturas y por su mayor efectividad, en particular después de una única dosis.

EL CAV-AEP insiste en la importancia de la vacunación de los niños y adolescentes con condiciones de riesgo, de las personas que pueden transmitir la gripe a grupos de riesgo (convivientes y cuidadores de pacientes de riesgo y personas que conviven con menores de 6 meses), de todos los profesionales sanitarios y de las embarazadas, tanto para su propia protección como para la de su futuro hijo, en cualquier trimestre del embarazo y en el puerperio si no se hubieran vacunado durante la gestación.

OTRAS RECOMENDACIONES

- Uso de vacunas conjugadas de valencia ampliada frente al neumococo en lactantes, con pauta de vacunación 2 + 1 con vacuna neumocócica conjugada 15-valente (VNC15) a los 2, 4 y 11 meses, o 3 + 1 con vacuna neumocócica conjugada 20-valente (VNC20), así como en todos los niños y adolescentes de cualquier edad con enfermedades de riesgo con pauta adaptada a su edad.
- Se recomienda (desde 2008) la introducción en el calendario sistemático de la vacuna frente al rotavirus en lactantes; a lo largo de 2025 lo harán aquellas comunidades autónomas que aún no lo han hecho.
- Pauta de vacunación frente a los meningococos A, C, W e Y con un esquema 1 + 1 + 1, de una dosis a los 4 meses, otra a los 12 meses y otra a los 12-13 años de edad, con un rescate progresivo hasta los 18 años en los no vacunados con MenACWY. Para el resto de las edades, la recomendación es de protección individual.
- Recomendación de la vacuna del VPH en ambos sexos a los 10-12 años, con preferencia de la VPH9 sobre la VPH2, con una sola dosis hasta los 25 años de edad, siendo financiada hasta los 18 años.
- Se mantiene la recomendación del uso de nirsevimab en lactantes nacidos durante la temporada (de octubre a marzo) del virus respiratorio sincitial (VRS) y en los nacidos ese año antes del inicio de la temporada (nacidos entre abril y septiembre).

- Vacunación en las embarazadas: Tdpa a partir de la semana 27 de gestación (con preferencia en las 27-28 semanas), vacuna de ARNm frente a la COVID-19 en cualquier momento del embarazo y vacunación antigripal si coincide con la temporada estacional. La vacuna RSVPreF frente al VRS, para administración en las gestantes a partir de la semana 24 de gestación (el CAV-AEP la recomienda preferentemente entre las semanas 32 y 36), en la temporada 2024-2025 ha estado disponible en las farmacias comunitarias bajo prescripción médica, aunque no formó parte de la estrategia del Ministerio de Sanidad frente al VRS para esa temporada.

CALENDARIO DE VACUNACIONES E INMUNIZACIONES EN GRUPOS DE RIESGO

En los calendarios de la AEP de 2024 y 2025 se incluyó una tabla con las vacunas recomendadas para niños y adolescentes con condiciones de riesgo (Fig. 2). Algunas de estas recomendaciones son¹³:

- Vacuna frente a la hepatitis B: los hijos de madres HBsAg positivas recibirán en las primeras 12 horas de vida una dosis de vacuna y otra

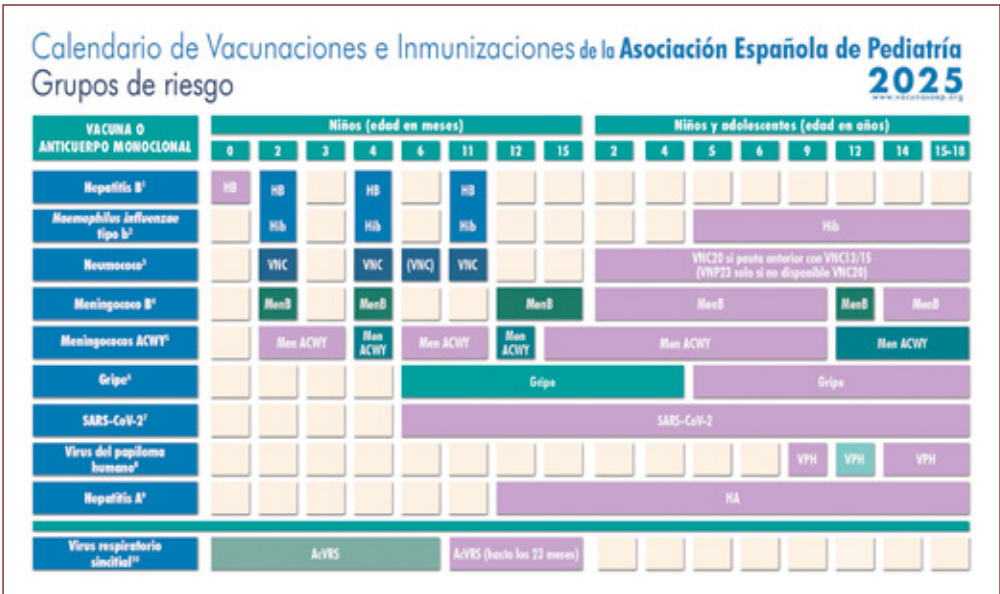


Figura 2. Calendario de vacunaciones e inmunizaciones en grupos de riesgo de la Asociación Española de Pediatría para 2025.

de inmunoglobulina hiperinmune frente a la hepatitis B (0,5 ml). Si la serología materna fuera desconocida, deberá administrarse la vacuna en las primeras 12 horas y realizar serología, y si resultara positiva, administrar 0,5 ml de inmunoglobulina, preferentemente en las primeras 72 horas de vida. Los lactantes vacunados al nacimiento seguirán el calendario habitual del primer año, por lo que recibirán cuatro dosis de vacuna frente a la hepatitis B.

- Vacuna conjugada frente a *Haemophilus influenzae* tipo b: una dosis en mayores de 59 meses pertenecientes a grupos de riesgo no vacunados con anterioridad. Los grupos de riesgo incluyen asplenia anatómica o funcional, déficit de factores del complemento, tratamiento con eculizumab o ravulizumab, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o antecedente de enfermedad invasora por *H. influenzae* tipo b. En los menores de 59 meses no vacunados o con pauta incompleta, se actualizará la vacunación según el calendario acelerado o de rescate del CAV-AEP.
- Vacuna frente al neumococo: si se dispone de VNC20, se debe administrar con preferencia sobre la vacuna polisacárida 23-valente (VNP23) en vacunados anteriormente con VNC13 o VNC15. En caso de pauta completa con VNC20 (primovacunación y refuerzo), o alguna dosis de VNC20 para completar una pauta iniciada con VNC13 o VNC15, no hará falta administrar VNP23 ni más dosis de VNC20. La VNP23 solo está indicada en mayores de 2 años con enfermedades que aumentan el riesgo de infección neumocócica y pauta completa anterior con vacuna conjugada (VNC13 o VNC15), pero solo si no está disponible la VNC20.
- Vacuna frente al MenB: se recomienda a cualquier edad en grupos de riesgo a partir del año de vida (si son menores de 1 año, recibirán la pauta habitual sistemática). Los grupos de riesgo incluyen asplenia anatómica o funcional, déficit de factores del complemento, tratamiento con eculizumab o ravulizumab, receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, infección por VIH, episodio previo de EMI por cualquier serogrupo y contactos de un caso índice de EMI por serogrupo B en el contexto de un brote epidémico. Posteriormente deberán recibir, excepto los menores de 2 años y aquellos con antecedente de EMI, una dosis de MenB al año de terminar la inmunización primaria y luego cada 5 años. En caso de brote de EMI por MenB, los pacientes con factores de riesgo deben recibir una dosis de refuerzo si ha transcurrido al menos 1 año desde la finalización de la serie primaria de vacunación.

- Vacuna conjugada MenACWY: para los que tengan factores de riesgo de EMI, como asplenia anatómica o funcional, déficit de factores del complemento, tratamiento con eculizumab o ravulizumab, receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, infección por VIH, episodio previo de EMI por cualquier serogrupo y contactos de un caso índice de EMI por serogrupo A, C, W o Y en el contexto de un brote epidémico. Primovacunación a cualquier edad con dos dosis separadas al menos 2 meses. Si la situación de riesgo persiste, se recomienda administrar una dosis de refuerzo, en los menores de 7 años cada 3 años y en los mayores de esta edad cada 5 años.
- Vacuna frente al SARS-CoV-2: según las recomendaciones de la Comisión de Salud Pública de España para la vacunación frente a la COVID-19 para la temporada 2024-2025, está indicada en personas a partir de los 6 meses con condiciones de alto o muy alto riesgo, o que reciban tratamiento inmunosupresor, o convivientes con personas de riesgo, y en personas de 5 años o más internadas en centros de discapacidad o en instituciones de manera prolongada. Las vacunas a utilizar son las monovalentes Comirnaty® (con presentaciones de 3 µg para niños de 6 meses a 4 años, de 10 µg para niños de 5 a 11 años y de 30 µg a partir de los 12 años). La primovacunación en mayores de 6 meses que hayan pasado la infección se hará con una dosis, con un intervalo mínimo de 3 meses tras la infección, salvo si pertenecen a grupos con alto grado de inmunosupresión, que recibirán una segunda dosis con un intervalo de 3 meses entre dosis. La primovacunación sin antecedente de haber pasado la infección será, para personas de 5 años o mayores, con una dosis; para niños entre 6 meses y 4 años, tres dosis (con un intervalo de 3 semanas entre la primera y la segunda, y de 8 semanas entre la segunda y la tercera) de Comirnaty® 3 µg. Se administrará una dosis estacional (otoño-invierno de 2024-2025) en grupos de riesgo, independientemente del número de dosis recibidas con anterioridad o de si han pasado o no la infección, con un intervalo de 3 meses respecto a la vacunación o a la enfermedad.
- Vacuna frente al VPH: indicada a partir de los 9 años de edad, siempre con tres dosis en condiciones de inmunosupresión.
- Inmunización frente al VRS: se recomienda nirsevimab con administración anual (dos temporadas) a los niños menores de 2 años con enfermedades subyacentes que aumenten el riesgo de infección grave por

VRS, preferentemente justo antes del inicio habitual de la estación del VRS (octubre). En la segunda temporada, y siempre que pesen al menos 10 kg, la dosis será de 200 mg, aplicando dos inyecciones de 100 mg; si pesan menos de 10 kg, se aplicarán 100 mg. Los prematuros de menos de 35 semanas (incluyendo los de edad gestacional menor de 29 semanas) recibirán una dosis del anticuerpo antes de cumplir los 12 meses de edad; si recibieron una dosis en la temporada anterior podrán recibir una nueva dosis de 100 mg (200 mg si pesan al menos 10 kg) al inicio de la temporada 2024-2025, si todavía no han cumplido los 12 meses.

- Las reacciones y los eventos adversos tras una inmunización se deben notificar siempre; puede hacerse en línea a través de NotificaRAM, del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

CALENDARIO ACELERADO O DE RESCATE

Si no se llevara a cabo la inmunización en las edades establecidas como sistemáticas, o en caso de pautas incompletas o en personas sin constancia documentada de su estado vacunal, deben aplicarse las recomendaciones de inmunización con las pautas aceleradas o de rescate, que figuran en la web del CAV-AEP y que se actualizan regularmente¹⁴.

CALENDARIO INTERACTIVO

También en 2014 y 2025 se incluye la posibilidad de consultar en formato interactivo tanto la tabla de inmunizaciones sistemáticas¹⁵ como la de inmunización en grupos de riesgo¹⁶. En este formato, haciendo clic en la inmunización recomendada aparecen el texto con la recomendación del calendario de la AEP y el enlace al capítulo correspondiente del *Manual de inmunizaciones en línea*.

OTRAS CONSIDERACIONES

A lo largo de su historia, el CAV-AEP sigue manteniendo el objetivo de promover la consecución del mejor calendario de vacunaciones e inmunizaciones basado en la evidencia disponible y en la epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles, y desea que haya un calendario único «de máximos» para todas las comunidades y ciudades autónomas, de forma que se mantenga el principio de igualdad en la prevención de la enfermedad y en la oferta de salud a la población.

Asimismo, el CAV-AEP considera que es necesario mantener el esfuerzo colectivo de todos los agentes sanitarios y políticos implicados en la toma de decisiones relacionadas con el calendario de vacunaciones e inmunizaciones para los niños y adolescentes españoles, para que el calendario español financiado siga siendo el más completo en todo el mundo, por lo que ofrece abiertamente su colaboración.

Sin embargo, aún quedan pendientes algunas peticiones, como la vacunación de la tosferina (Tdpa) en los adolescentes (Andalucía, Asturias, Madrid y Cataluña ya lo hacen), la inmunización antimeningocócica con vacuna tetravalente (MenACWY) a los 4 y 12 meses de edad (Andalucía, Aragón, Asturias, Canarias, Castilla y León, Ceuta, Extremadura, Galicia, Islas Baleares, La Rioja, Melilla y Murcia ya lo hacen, y Cataluña y Navarra lo hacen con la dosis de los 12 meses), y la vacunación frente a MenB en adolescentes. Por lo tanto, es deseable que se haga un esfuerzo económico colectivo, por parte de las comunidades autónomas y del Ministerio de Sanidad, que permita la financiación de un calendario sistemático completo para los niños que viven en España.

Esperamos que en este 2025, año de grandes efemérides de la vacunología española, se sienten las bases para conseguir el mejor calendario posible de vacunaciones e inmunizaciones para todos los niños y adolescentes de nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). El calendario de vacunas e inmunizaciones de la AEP cumple 30 años. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/el-calendario-de-vacunaciones-e-inmunizaciones-del-cav-aep-cumple-30-anos>.
2. Álvarez García FJ, Iofrío de Arce A, Álvarez Aldeán, J, Garrote Llanos E, López Granados L, Navarro Gómez ML, et al.; Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario de vacunaciones e inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2025. *An Pediatr (Barc)*. 2025;102:503713.
3. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Recomendaciones del CAV-AEP en vacunación frente a meningococo B en adolescentes. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/recomendaciones-del-cav-aep-en-vacunacion-frente-meningococo-b-en>.
4. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Razones y bases de las recomendaciones. Madrid; 2025. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/final_cav-aep_01-01_calendario-2025_1.pdf.

5. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of pertussis cases in the EU/EEA, 8 May 2024. Stockholm: ECDC; 2024. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Increase%20in%20pertussis%20cases%20in%20the%20EU-EEA%20-%20May%202024%20FINAL.pdf>.
6. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Boletín Semanal en Red. Número 1. Año 2025. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/is_n-1-20250102_web-1.
7. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Boletín Semanal en Red. Número 15. Año 2025. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/is_n-15-20250408_web.
8. Instituto de Salud Carlos III. Plan de eliminación del sarampión en España. 2000. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=19/10/2012-f2327d5909>.
9. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Plan estratégico para la eliminación del sarampión y la rubeola en España 2021-2025. Ministerio de Sanidad; 2021. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/sarampion-rubeola/docs/PlanEstrategico_SarampionRubeola.pdf.
10. Ministerio de Sanidad. Portal Estadístico. Sistema de Información de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad (SIVAMIN). (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/1/sivamin/sivamin>.
11. Grupo de Trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Evaluación del impacto del 2.º estudio de seroprevalencia en el programa de vacunación frente a sarampión. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad; 2024. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabaja/mos/docs/evaluacionImpacto_2EstudioSeroprevalenciaSarampion.pdf.
12. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Recomendaciones del CAV-AEP para la campaña antigripal 2025-2026. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vacunacion-antigripal-2025-26-recomendaciones-del-cav-aep>.
13. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendarios de vacunaciones e inmunizaciones en grupos de riesgo. Madrid; 2025. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvacaep_2025_principal_solo_tabla_web_riesgo_finalisimo.pdf.
14. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendarios acelerados o de rescate. Madrid; 2025. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvacaep-2025-acelerados-tablas-enero2025_web-final-polio.pdf.
15. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario sistemático interactivo. Madrid; 2025. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: <https://view.genially.com/676e749fc0a52fc32832f74e/interactivo-content-calendario25>.

16. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario interactivo en grupos de riesgo. Madrid; 2025. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: <https://view.genially.com/676e88f4c0a52fc32842ff8c/interactive-content-riesgo25>.

Calendario del Departament de Salut de Catalunya

PRIMER CALENDARIO DE VACUNACIONES EN CATALUÑA

El primer calendario de vacunaciones de Cataluña se estableció en 1980, y fue la primera comunidad autónoma de España en disponer de un calendario de vacunaciones sistemático¹. Al año siguiente se aprobó el Plan de vacunaciones sistemáticas, mediante el Decreto 157/1981, de 19 de junio, que fijó los criterios para la planificación, la ordenación, la ejecución y la evaluación del plan. Así mismo, se estableció como calendario de vacunaciones el aprobado mediante la Resolución de 8 de febrero de 1980.

Este primer calendario de vacunaciones fue posible gracias a la transferencia de competencias en materia de salud recogidas en la Constitución Española de 1978, la cual establece, en su artículo 148.1.21, que las comunidades autónomas podrán asumir competencias entre las cuales se encuentran la sanidad y la higiene. Igualmente, en Cataluña, el Estatuto de Autonomía de 1979 (artículo 9.15) reconocía la competencia exclusiva de la Generalitat sobre la sanidad y la higiene, incluyendo la organización, el funcionamiento interno, la coordinación y el control de los centros sanitarios, lo que permitió a Cataluña empezar a legislar y organizar su propio sistema sanitario dentro del marco de la coordinación estatal esta-

blecido en la Constitución, especialmente en el artículo 149.1.17. Posteriormente, el Estatuto de Autonomía de Cataluña de 2006 (Ley Orgánica 6/2006, de 19 de julio) reforzó la competencia en materia de sanidad, salud pública y gestión de los servicios sanitarios.

El primer calendario de vacunaciones en Cataluña incluía la recomendación de vacunación contra:

- Difteria, tétanos y tosferina (catarro) mediante la vacuna DTP a los 3, 5, 7 y 18 meses.
- Sarampión, rubeola y parotiditis mediante la vacuna XRP a los 12 meses.
- Poliomielitis mediante la vacuna oral trivalente a los 3, 5, 7 y 18 meses.
- Rubeola a los 11 años (únicamente las niñas).
- Tétanos y difteria a los 4-6 años mediante la vacuna DT y a los 14-16 años mediante la vacuna Td.

Adicionalmente, se incluyó la recomendación de realizar la prueba de la tuberculina a los 6 años.

Aunque este calendario fue pionero entre las comunidades autónomas, cabe destacar que el primer calendario de vacunaciones en España fue el establecido en 1973 en la ciudad de Barcelona con la instauración del *Plan de vacunación continuada de la población infantil de Barcelona*. Este plan fue decisivo en la implantación del primer calendario en Cataluña y, además, abría la posibilidad de otras vacunas según la situación epidemiológica; también establecía los criterios para el registro de las vacunaciones y el carnet de vacunaciones individual. Este fue promovido por el Instituto Municipal de Higiene de la Delegación de Sanidad y Asistencia Social del Ayuntamiento de la Ciudad^{2,3}. El programa incluía las siguientes recomendaciones de vacunación:

- Difteria, tétanos y tosferina (catarro) mediante la vacuna DTP a los 3, 4, 5 y 18 meses.
- Poliomielitis mediante la vacuna oral trivalente a los 3, 4, 5 y 18 meses, además de revacunaciones a los 6, 10 y 14 años.
- Antivariólica a los 15 meses y revacunaciones a los 6 y 14 años.
- Revacunación contra la difteria a los 6 años.
- Revacunación contra el tétanos a los 6, 10 y 14 años.
- Sarampión a los 12 meses y rubeola a las niñas a los 12-14 años.

Ambos calendarios, aunque con diferencias entre ellos, fueron pioneros y establecieron recomendaciones centradas en la población infantil hasta los 14 años. Además, la implantación de las recomendaciones de vacunación en toda la población infantil de manera sistemática permitió aumentar las coberturas de vacunación y reducir de manera drástica el número de casos de las enfermedades incluidas en las recomendaciones⁴.

EVOLUCIÓN DEL CALENDARIO DE VACUNACIONES

En Cataluña, el calendario de vacunaciones se adapta a las necesidades de la ciudadanía según los criterios epidemiológicos, la evidencia científica de las recomendaciones, la disponibilidad de productos y otros aspectos, como la equidad. El objetivo principal es garantizar la mejor protección para todas las personas en el momento adecuado y en las mejores condiciones. Además, para asesorar en esta materia a la Secretaría de Salud Pública se dispone de un Consejo Asesor en Vacunaciones, que se formalizó en 2005 y que está formado por representantes de las diferentes sociedades científicas del ámbito, así como por profesionales del Departamento de Salud⁵.

Desde 1980 hasta 2025 se han publicado 19 calendarios y seis ediciones del *Manual de vacunaciones* (actualmente se dispone de una versión dinámica *online*). La evolución del calendario a lo largo de estos 45 años ha estado marcada por la innovación en las recomendaciones de ámbito estatal. Entre las principales, cabe destacar las siguientes:

- Inclusión de la recomendación de vacunación contra la hepatitis B en 1992 en adolescentes. Posteriormente, en 1999, se instauró el programa piloto pionero de vacunación contra la hepatitis A en la adolescencia y se utilizó la vacuna combinada contra las hepatitis A y B. Actualmente, Cataluña y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla son las únicas en el Estado con la recomendación de vacunación contra la hepatitis A.
- En 1999 se incluyó la vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b a los menores de 2 años (pauta 3 + 1).
- En el año 2000 se incluyó la vacunación contra la meningitis C con vacuna conjugada (en el momento de comercializarse la vacuna). Cabe destacar que desde 1997 se llevaba a cabo un programa de vacunación

con vacuna de polisacáridos contra las meningitis A y C hasta los 18 años (única vacuna disponible en aquel momento). Mediante la vacunación se consiguió reducir de manera muy significativa la incidencia de casos de meningitis C, que había aumentado a partir de mediados de la década de 1990 y que creó una importante alarma social⁶.

- En 2004 se pasó a usar la vacuna contra la poliomielitis inactivada (tipo Salk).
- En 2005 se incluyó la vacunación contra la varicela en adolescentes susceptibles, y no fue hasta 2016 que se incluyó a los 15 meses y 3 años de vida.
- En 2008, el calendario se amplió a todas las etapas de la vida, desde la infancia hasta la edad adulta, siendo una de las primeras comunidades autónomas en tener un calendario vacunal para toda la vida. Este cambio en el concepto de que la necesidad de inmunización poblacional no se limitaba a la etapa infantil fue significativo, y así se incluyeron en el calendario de vacunaciones sistemáticas las vacunas contra la gripe y la enfermedad neumocócica (mediante vacuna de polisacáridos) a partir de los 60 años.
- En 2008 se incluyó también la recomendación de vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH), dirigida inicialmente a las adolescentes. Más adelante, en 2022, la indicación se amplió para incluir también a los adolescentes varones. Desde el inicio, en Cataluña se recomendó la vacunación a los 11-12 años (sin cambio en la edad prioritaria de vacunación sistemática) y se ha apostado por el uso de vacunas tetravalentes, y posteriormente nonavalentes, con el objetivo de maximizar la protección ofrecida.
- En el año 2014, Cataluña fue pionera en la inclusión de la vacunación contra la tosferina en las embarazadas en el Estado⁷.
- En 2022 se publicaron por primera vez dos modificaciones del calendario en un mismo año. En marzo se incluyó la recomendación de vacunación frente a la meningitis B. Hasta la inclusión de la vacuna en el calendario, las coberturas mostraban diferencias importantes según el nivel económico de las familias, y con su introducción se redujeron las diferencias y se revirtió la inequidad existente hasta entonces (Fig. 1). En agosto se incluyó la recomendación de vacunación contra el herpes zoster a los 65 y 80 años, se modificó la vacuna a utilizar contra la

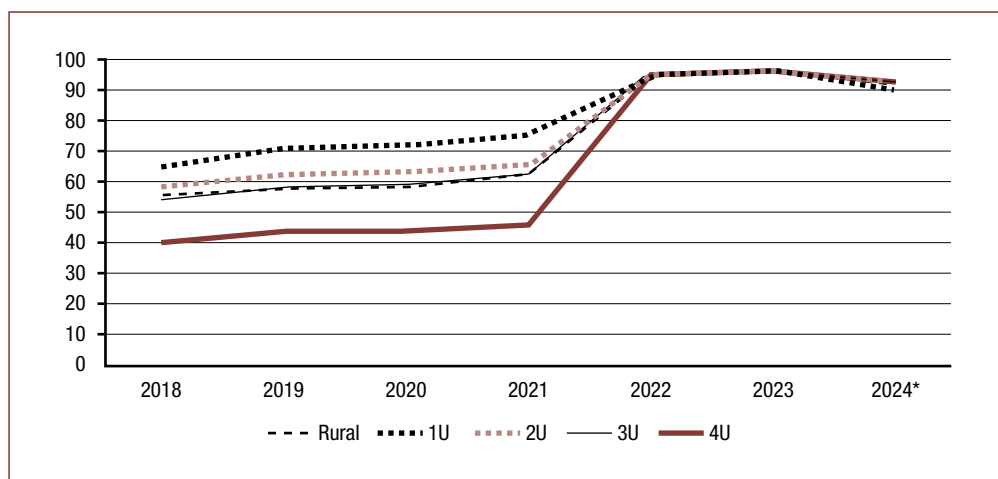


Figura 1. Cobertura de vacunación con dos dosis de vacuna contra la meningitis B según el índice SE (MEDEA) y la cohorte de nacimiento. Cataluña 2017-2024. *Datos provisionales. Fuente: Sistema d'Informació dels Serveis d'Atenció Primària (SISAP).

enfermedad neumocócica pasando a vacuna conjugada y se incluyó la vacunación contra el VPH en los chicos.

- En el año 2023 se incluyó la vacunación contra la gripe entre los 6 y 59 meses, y se sustituyó la vacuna conjugada contra la meningitis C por la vacuna contra la meningitis ACWY a los 12 meses de edad. Además, se amplió la recomendación de vacunación contra el herpes zóster a los mayores de 90 años.

Durante estos últimos años se puede observar una dinamización de las recomendaciones marcada por la aparición de nuevos productos en el mercado que han permitido ampliar la protección de la ciudadanía frente a un mayor número de enfermedades inmunoprevenibles a lo largo de todas las etapas de la vida. En concreto, se ha pasado de proteger frente a 7 tipos de microorganismos en el año 1980 a 19 en el año 2025, mediante la utilización de 18 combinaciones de productos diferentes. Este hecho implica que las recomendaciones de vacunación actuales sean complejas, así como la gestión de las vacunaciones.

Otra cuestión que hay que tener en cuenta es que en 1995 se aprobó el primer calendario vacunal del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (publicado en 1996), que posteriormente se ha ido actualizando. Este calendario especificaba las recomendaciones hasta los 14 años y hasta el año 2019, cuando se aprobó el primer calendario común de vacunación

a lo largo de toda la vida. Además, supuso un avance hacia la homogeneización en las recomendaciones de vacunación en el ámbito estatal, ya que todas las comunidades autónomas deben incluir en sus calendarios propios al menos las acordadas en el calendario común⁸.

CALENDARIO DE VACUNACIONES SISTEMÁTICAS DE 2025

El 26 de diciembre de 2024 se publicó el calendario de vacunaciones vigente para el año 2025⁹ (Fig. 2). En esta revisión y actualización se han introducido las siguientes modificaciones respecto al anterior calendario:

- Inclusión de la vacunación contra el rotavirus a partir de los nacidos en enero de 2025.
- Inclusión de una dosis de recuerdo de vacuna contra la tosferina en la adolescencia mediante la sustitución de la dosis de Td de los 14 años por la vacuna dTpa a los 11-12 años. Así mismo, se ha realizado una adaptación de la recomendación en mujeres embarazadas a partir de las 27 semanas, preferentemente entre las 27 y 32 semanas, para reforzar la protección de los recién nacidos.
- Inclusión de la recomendación de inmunización contra el virus respiratorio sincitial (VRS) a los menores de 1 año mediante la inmunización de los nacidos entre abril y septiembre en octubre y de los nacidos a partir de octubre hasta marzo antes del alta al nacimiento, preferentemente. Esta inmunización se había implantado la temporada anterior con muy buenos resultados y a partir de este año se ha incluido en el calendario.

Adicionalmente, se ha iniciado una captación de chicos no vacunados anteriormente contra el VPH hasta los 18 años cumplidos.

ROTAVIRUS

La infección por rotavirus sigue siendo una de las principales causas de gastroenteritis aguda en la infancia, tanto en todo el mundo como en nuestro entorno. Esta enfermedad, que afecta sobre todo a los menores de 5 años, puede presentarse con diarrea, vómitos y fiebre, y en los casos más graves provocar una seria deshidratación que requiera atención hospitalaria. Las complicaciones, aunque poco frecuentes, pueden ser graves, especialmente

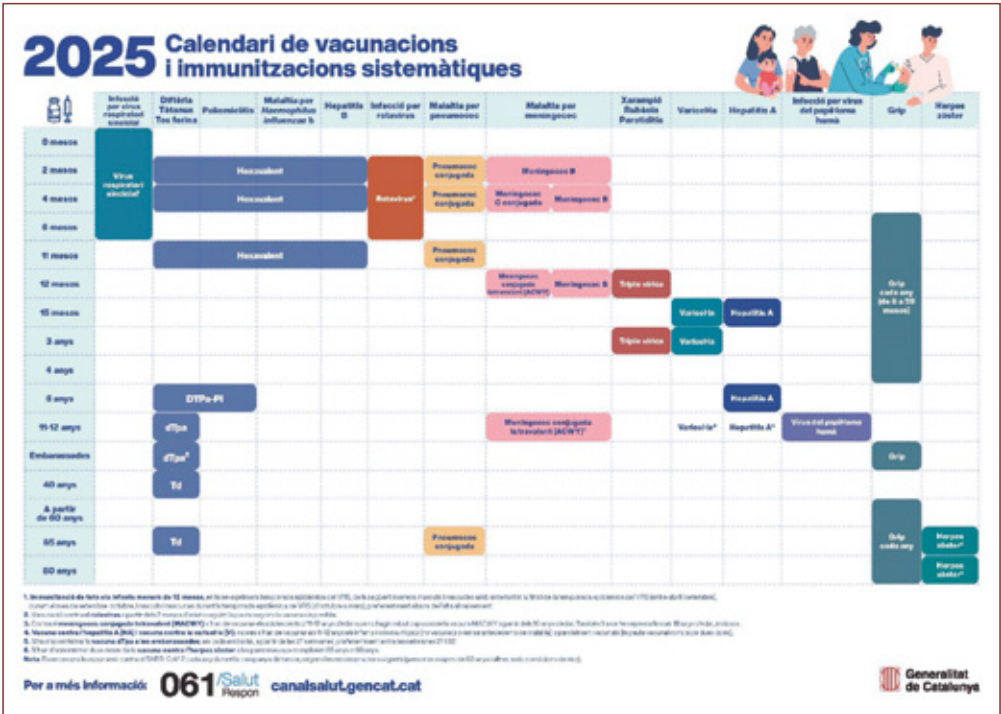


Figura 2. Calendario de vacunaciones e inmunizaciones sistemáticas de Cataluña de 2025

en los más pequeños, y suponen una preocupación constante para las familias y los profesionales sanitarios.

A pesar de que las medidas higiénicas, como el lavado de manos, son fundamentales para limitar la transmisión del virus, no han resultado suficientes para frenar el número de casos. Por ello, la vacunación frente al rotavirus se ha consolidado como la estrategia más eficaz para prevenir las formas graves de la enfermedad y reducir las hospitalizaciones en la población pediátrica. Desde hace años, las vacunas frente al rotavirus han demostrado unos perfiles de seguridad y de eficacia muy elevados, y su uso ha permitido disminuir de manera significativa la carga de enfermedad en los países que las han incorporado a sus calendarios de vacunaciones sistemáticas.

En España, aunque la vacuna frente al rotavirus ha estado disponible desde 2006, hasta ahora no formaba parte del calendario nacional de vacunación infantil, lo que ha generado desigualdades en el acceso según la comunidad autónoma. Sin embargo, tras una revisión exhaustiva de

la evidencia científica y de los beneficios observados en otras regiones, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó, el 18 de enero de 2024, la inclusión de la vacuna frente al rotavirus en el calendario de vacunaciones sistemáticas para lactantes antes de finalizar 2025¹⁰. En Cataluña, siguiendo estas recomendaciones, se ha incluido la vacunación para todos los lactantes desde los 2 hasta los 6 meses (según la pauta de vacuna disponible de dos o tres dosis) nacidos a partir de enero de 2025.

Esta decisión supone un avance importante en la protección de la salud infantil y un paso más hacia la equidad en la prevención de enfermedades mediante la vacunación.

DOSIS DE RECUERDO DE TOSFERINA EN ADOLESCENTES Y ADAPTACIÓN DE LA VACUNACIÓN EN EMBARAZADAS

La tosferina es una infección respiratoria aguda de origen bacteriano, altamente contagiosa, producida por *Bordetella pertussis*, cuyo único reservorio es el ser humano. Está considerada una enfermedad endémica en todo el mundo y se caracteriza por la aparición de brotes epidémicos cada 3-5 años. La incidencia de la tosferina disminuyó de forma drástica tras la introducción de la vacunación sistemática, en especial en los países con altas coberturas vacunales. Sin embargo, en las últimas décadas se ha observado un resurgimiento de la enfermedad, aunque sin alcanzar las cifras previas a la era vacunal. La causa principal de los brotes epidémicos de tosferina, según la literatura, es la disminución de la inmunidad conferida por la vacuna a lo largo del tiempo, lo que genera un aumento de personas susceptibles entre adolescentes y adultos, quienes pueden convertirse en fuente de transmisión para los lactantes y los niños pequeños^{11,12}.

En Cataluña, hasta 2025, la pauta vacunal recomendada incluía dosis a los 2, 4 y 11 meses, un refuerzo a los 6 años y la vacunación de las embarazadas para proteger indirectamente a los lactantes pequeños, que son el grupo con mayor riesgo de complicaciones graves y hospitalización. Entre 2015 y 2022, Cataluña experimentó un descenso mantenido en el número de casos, llegando a notificarse solo 65 casos en 2022. No obstante, desde la segunda mitad de 2023 se registró un aumento muy significativo, con 567 casos en 2023 y 11.614 casos en los primeros 4 meses de 2024,

lo que representa la mayor onda epidémica de los últimos 25 años. Este incremento afectó principalmente a niños y adolescentes de 5 a 14 años, sobre todo en el grupo de 10 a 14 años, aunque la mayor proporción de hospitalizaciones sigue correspondiendo a los menores de 1 año, quienes aún no han completado la pauta vacunal¹³.

En España, la incidencia estimada entre enero y julio de 2024 fue de 97,5 casos por 100.000 habitantes, muy por encima de los valores registrados en años previos, y Cataluña concentró aproximadamente la mitad de los casos notificados. A partir de septiembre de 2024 se observa una disminución de los casos hasta niveles previos a la pandemia¹¹.

Teniendo en cuenta la situación epidemiológica y la disminución de la protección de las dosis administradas a lo largo del tiempo, el Consejo Asesor de Vacunaciones del Departamento de Salud acordó, en mayo de 2024, recomendar la sustitución de la dosis de vacuna Td administrada a los 14 años por una dosis de vacuna dTpa a los 11-12 años.

Así mismo, para reforzar la importancia de la vacunación en los lactantes, y teniendo en cuenta que la gravedad de la enfermedad se refleja en el hecho de que la mayoría de las hospitalizaciones y los casos más graves, incluyendo las defunciones, se producen en lactantes pequeños, se ha adaptado la recomendación de vacunación en las embarazadas a partir de la semana 27 de gestación, preferentemente entre las semanas 27 y 32.

INMUNIZACIÓN CONTRA EL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

La infección por el VRS es una de las enfermedades más frecuentes y representa una de las principales causas de hospitalización en los menores de 5 años. En los menores de 1 año, especialmente en los prematuros, el VRS puede provocar cuadros graves de vías respiratorias bajas. Se estima que este virus es causa del 60-70% de los casos de bronquiolitis y del 25% de las neumonías en este grupo de edad. Su incidencia suele seguir un patrón estacional, con mayor circulación entre octubre y marzo, y es tan común que la mayoría de los niños se han infectado antes de cumplir los 2 años.

El 31 de octubre de 2022, la Agencia Europea de Medicamentos aprobó el uso de nirsevimab, un anticuerpo monoclonal, para la prevención de la infección por VRS durante la primera temporada epidémica en lactantes, con unos perfiles de inmunogenicidad y de seguridad elevados.

En Cataluña, ante la disponibilidad de nirsevimab, la evidencia demostrada, la carga de enfermedad en lactantes y la valoración positiva del Comité Asesor de Vacunaciones del Departamento de Salud en marzo de 2023, se inició la inmunización de los lactantes en octubre de 2023 mediante un programa. Además, en julio de 2023, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud acordó incluir la inmunización frente al VRS en las recomendaciones nacionales para todos los lactantes menores de 12 meses que no hayan estado previamente en contacto con el virus¹⁴.

La recomendación en Cataluña para la temporada 2023-2024 incluyó la inmunización de todos los nacidos antes del inicio de la temporada epidémica del VRS (nacidos entre abril y septiembre) y de los nacidos durante la temporada epidémica (de octubre a marzo), preferentemente antes del alta hospitalaria tras el nacimiento. Con esta estrategia se alcanzaron coberturas cercanas al 90% en la primera temporada y se logró una reducción significativa de los casos de bronquiolitis, de las visitas a urgencias y de las hospitalizaciones por VRS y otras causas en este grupo etario, en comparación con años anteriores y con el resto de la población pediátrica. Durante la primera temporada de inmunización, la administración de nirsevimab redujo un 87,6% las hospitalizaciones y un 90,1% los ingresos en la unidad de cuidados intensivos por bronquiolitis causadas por el VRS. Además, se observó una disminución del 48,1% en las bronquiolitis diagnosticadas en atención primaria, del 68,9% en las infecciones por VRS, del 60,7% en la neumonía viral y del 55,4% en las visitas hospitalarias por bronquiolitis^{15,16}.

Ante los resultados obtenidos en la temporada 2023-2024, tanto en Cataluña como en las demás comunidades autónomas, así como por la evidencia del uso de nirsevimab en otros países, se ha mantenido la recomendación para la temporada 2024-2025¹⁷ y se ha incluido en el calendario de 2025 la recomendación de inmunización contra el VRS a los lactantes menores de 1 año, en los nacidos antes del inicio de la temporada epidémica (de abril a septiembre) y los nacidos durante la temporada epidémica (de octubre a marzo).

Los datos de efectividad en Cataluña para la temporada 2024-2025 han sido similares (Fig. 3). En Cataluña, la inclusión de la inmunización contra el VRS ha supuesto un punto de inflexión en los calendarios de vacunación, que han pasado a denominarse «de vacunaciones e inmunizaciones sistemáticas».

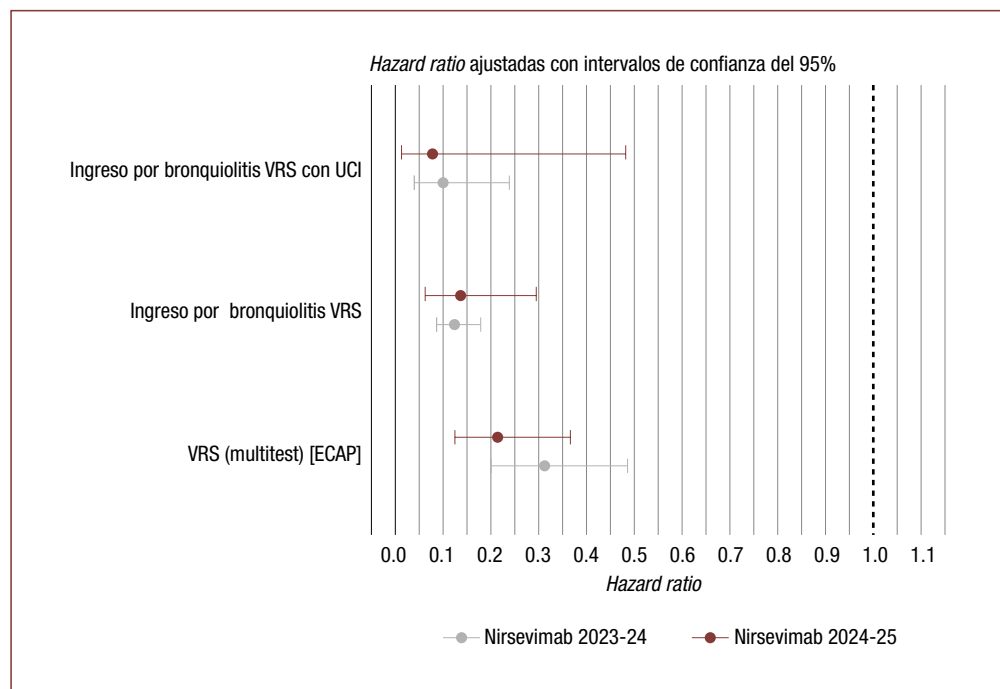


Figura 3. Efectividad del nirsevimab en Cataluña en lactantes nacidos entre abril y septiembre en las temporadas 2023-2024 y 2024-2025.

CAPTACIÓN DE CHICOS NO VACUNADOS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO HASTA LOS 18 AÑOS CUMPLIDOS

El mes de abril de 2025, siguiendo las recomendaciones consensuadas en el ámbito nacional aprobadas en julio de 2024 por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, se ha iniciado la captación de todos los chicos hasta los 18 años cumplidos no vacunados con anterioridad¹⁸. Esta recomendación se enmarca en una revisión de la evidencia sobre la utilización de una única dosis como pauta vacunal y sobre otros aspectos relacionados con la vacunación contra el VPH. En dicha revisión se ha consensado la utilización de una única dosis de manera sistemática hasta los 25 años y se ha adaptado la pauta a dos dosis desde los 26 hasta los 45 años en los grupos con condiciones de riesgo, excepto en personas inmunodeprimidas o que hayan recibido cualquier tratamiento por lesión intraepitelial de alto grado en el cuello uterino (CIN2+), en los que se continuará administrando la pauta de tres dosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Departamento de Sanidad y Seguridad Social. Resolución del Director General de Promoción de la Salud de 8 de febrero de 1980, mediante la cual se aprueba el calendario de vacunaciones. Diario Oficial de la Generalidad de Cataluña, 29 de febrero de 1980; núm. 47.
2. Moraga-Llop F. Del calendari de vacunacions de Barcelona del 1973 al calendari de vacunacions de Catalunya del 2022. *Pediatría Catalana*. 2023;83:35-41.
3. Pumarola A. Coloquio de presentación del Plan de Vacunación Continuada de la población infantil de Barcelona, sesión del día 12-XII-72. *Anales de Medicina y Cirugía*. 1973;53(233).
4. Batalla J, Urbiztondo L, Borràs E, Martínez M, Cabezas C. Evolución del calendario de vacunaciones sistemáticas de Cataluña (periodo 1980-2014). *Boletín Epidemiológico de Cataluña*. 2014;35:15-8.
5. Generalitat de Catalunya. Orden SLT/176/2005, de 18 de abril, de creación del Consejo Asesor de Vacunaciones. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*. 2005 abr 27;(4362):9096-8.
6. Martínez AI, Domínguez A, Oviedo M, Minguell S, Jansà JM, Codina G, et al. Epidemiología de la enfermedad meningocócica en Cataluña antes y después de la vacunación frente al serogrupo C. *Rev Esp Salud Publica*. 2009;83:725-35.
7. Vilajeliu A, Ferrer L, Munrós J, Goncé A, López M, Costa J, et al. Pertussis vaccination during pregnancy: antibody persistence in infants. *Vaccine*. 2016;34:3719-22.
8. Moraga-Llop F. Evolución de los calendarios de vacunaciones en España: 50 años del primer calendario (1975). *Vacunas*. 2025;500426. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1576988725000408>.
9. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Orden SLT/261/2024, de 26 de diciembre, por la que se actualiza el calendario de vacunaciones sistemáticas de Cataluña. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*. 2024 dic 31; núm. 9102.
10. Grupo de trabajo de vacunación frente a rotavirus de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a rotavirus. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad; 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Rotavirus_Recomendaciones2024.pdf.
11. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Tosferina. Madrid: ISCIII; sf. Disponible en: <https://cne.isciii.es/es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/tosferina>.
12. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Protocolo de vigilancia de tosferina. Madrid: ISCIII; 2024. Disponible en: <https://cne.isciii.es/documents/d/cne/protocolo-de-vigilancia-de-tosferina>.
13. Subdirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública. Informe sobre la situación epidemiológica de la tosferina en Cataluña: periodo 2014-2024. Barcelona: Subdirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública; 2024. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/11043/informe_situacio_epidemiologica_tos_ferina_catalunya_periode_2014_2024_2024.pdf?sequence=6&isAllowed=y.

14. Grupo de Trabajo de utilización de nirsevimab frente a la infección por virus respiratorio sincitial de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente al virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab_2023.pdf.
15. Coma E, Martínez-Marcos M, Hermosilla E, Mendioroz J, Reñé A, Fina F, et al. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care settings: a retrospective cohort study in infants in Catalonia (Spain). *Arch Dis Child*. 2024;109:736-41.
16. Perramon-Malavez A, Hermosilla E, Coma E, Fina F, Reñé A, Martínez-Marcos M, et al. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital care settings: a seasonal cohort study of infants in Catalonia, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2025;44:394-8.
17. Subdirección General de Promoción de la Salud, Secretaría de Salud Pública. Programa de inmunización contra el virus respiratorio sincitial (VRS) en niños en Cataluña: versión ejecutiva 2024. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departamento de Salud; 2024. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/10284.3/programa_immunitzacio_contra_virus_respiratori_sincicial_vrs_infants_catalunya_versio_executiva_2024.pdf.
18. Grupo de trabajo de Recomendaciones de Vacunación frente a VPH de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Actualización de las recomendaciones de vacunación frente a VPH. Revisión de la estrategia de una dosis. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VPH_recomendaciones_vacunacion_estrategia1dosis.pdf.

El Top 10 de los artículos sobre vacunas en 2024

El Top 10 de los artículos sobre vacunas en 2024

En esta edición del Curso, en lugar de seleccionar 10 artículos, los trabajos destacados se han estructurado en cinco temas de interés, que han aglutinado gran parte de los artículos sobre vacunas publicados durante el año 2024.

LA COMUNICACIÓN ANTE LA RETICENCIA VACUNAL

O’Leary ST, Opel DJ, Cataldi JR, Hackell JM; Committee on Infectious Diseases; Committee on Practice and Ambulatory Medicine; Committee on Bioethics. Strategies for improving vaccine communication and uptake. *Pediatrics*. 2024;153:e2023065483.

Este artículo proporciona orientación para los médicos sobre estrategias para mejorar la comunicación y la aceptación de las vacunas, en este caso en el contexto pediátrico. Destaca la importancia de las vacunas en la reducción de las enfermedades prevenibles, pero reconoce las preocupaciones de algunos padres sobre la seguridad y la necesidad de las vacunas.

El documento busca que los lectores comprendan los conceptos y los determinantes de la aceptación y la duda sobre las vacunas, así como la relación entre la duda y los costos de la atención médica prevenible. También tiene como objetivo ayudar a los médicos a reconocer y abordar las preocupaciones específicas de los padres, como la seguridad de las vacunas.

Se define claramente la aceptación de la vacuna como el acto de recibirla, y se explica que está influenciada por las actitudes (cómo se piensa y siente acerca de la vacunación) y las intenciones (la voluntad de actuar sobre esas

actitudes). La confianza en las vacunas (creencia en su seguridad y eficacia, y en la fiabilidad del sistema médico) es una actitud, mientras que la duda sobre las vacunas (un estado motivacional de conflicto u oposición a vacunarse) es una intención. Se señala que la duda puede llevar a diversos comportamientos, desde el rechazo total hasta la recepción de todas las vacunas con preocupaciones persistentes.

El artículo explora las causas comunes de la duda sobre las vacunas, utilizando el marco de la Organización Mundial de la Salud que las organiza en factores contextuales, individuales y de grupo, y relacionadas con la vacuna. También se discuten los impactos financieros del rechazo y el retraso de las vacunas en la sociedad, las familias, los pagadores y las prácticas pediátricas.

Se dedica una sección importante a la seguridad de las vacunas, detallando el riguroso proceso de autorización y licencia, así como los sistemas de vigilancia poscomercialización, como VAERS (Sistema de Reporte de Eventos Adversos a las Vacunas) y VSD (Datos de Seguridad de las Vacunas). Se abordan preocupaciones comunes sobre las vacunas, incluyendo la sobrecarga del sistema inmunitario, la conexión con el autismo (desacreditada), el mercurio (timerosal) y el aluminio, así como el uso de líneas celulares fetales.

Las estrategias propuestas para mejorar la comunicación y la aceptación de las vacunas se centran en varios aspectos (Fig. 1):

- Comunicación del profesional sanitario:
 - Iniciar la conversación sobre las vacunas con los padres ya durante el periodo prenatal.
 - Emplear un formato presuntivo para iniciar la discusión, asumiendo que se administrarán las vacunas (por ejemplo, «hoy le tocan dos vacunas»).
 - Estar preparado para responder a las preguntas sobre la seguridad de las vacunas, los ingredientes y el calendario de vacunación con información basada en la evidencia.
 - Utilizar estrategias de comunicación adicionales con los padres que expresan dudas, como la entrevista motivacional, que incluye preguntas abiertas, afirmaciones, reflexiones, etc.
 - Persistir con la recomendación de las vacunas a pesar de la reticencia inicial de los padres.

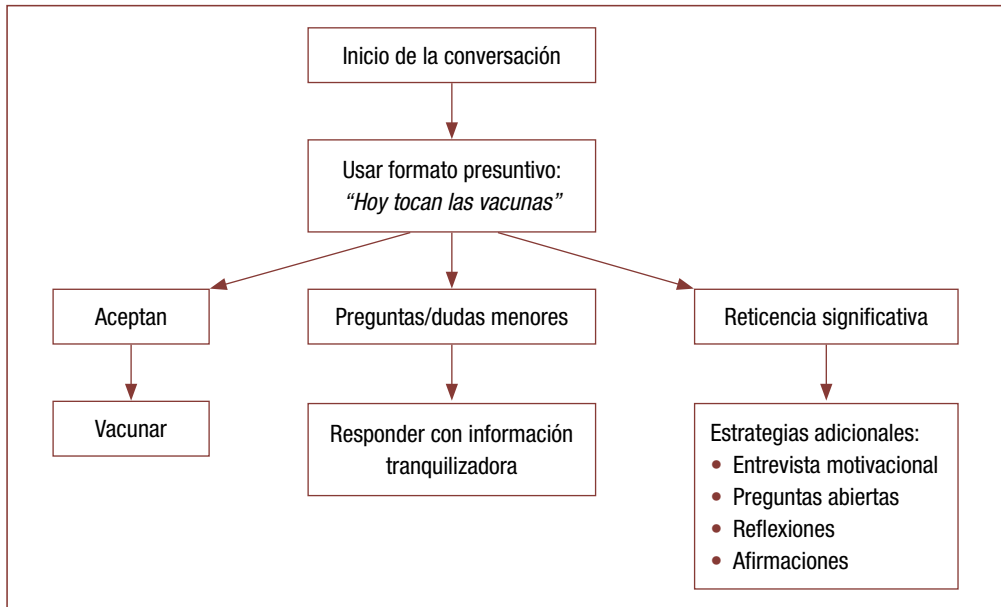


Figura 1. Enfoque recomendado para las conversaciones sobre vacunas.

- Agrupar la discusión de todas las vacunas que el niño necesita en una sola vez.
- Mencionar estrategias para minimizar el dolor asociado con la vacunación.
- Compartir experiencias personales con enfermedades prevenibles por vacunación y la propia vacunación.
- Enfoques sistémicos, organizativos y comunitarios:
 - Trabajar para aumentar el conocimiento y fomentar la cultura de la inmunización, de manera adaptada a la comunidad.
 - Implementar prácticas basadas en la evidencia, recordatorios, sistemas de información de inmunización y requisitos de entrada a la guardería y la escuela.
 - Desarrollar iniciativas comunitarias para generar confianza y abordar las preocupaciones de poblaciones específicas.

El artículo concluye enfatizando la importancia de una comunicación abierta y del diálogo entre los pediatras y los padres, reconociendo que los padres con dudas son un grupo heterogéneo con preocupaciones específicas

que deben abordarse individualmente. Se subraya que trabajar con estos padres es una oportunidad para construir una relación de confianza y proteger a los niños de enfermedades prevenibles por la vacunación.

Holford D, Anderson EC, Biswas A, Garrison A, Fisher H, Brosset E, et al. Healthcare professionals' perceptions of challenges in vaccine communication and training needs: a qualitative study. BMC Prim Care. 2024;25:264.

Este trabajo es un estudio cualitativo que pretende investigar las percepciones de los profesionales de la salud sobre los desafíos inherentes a la comunicación sobre vacunas y las necesidades de formación no cubiertas en este ámbito. El objetivo principal era explorar sus experiencias, la formación recibida para prepararse y las carencias formativas que aún percibían.

Se llevaron a cabo entrevistas semiestructuradas a 41 profesionales de la salud. Los participantes, en su mayoría enfermeros y médicos, desempeñaban roles relacionados con la vacunación, tales como recomendarla, prescribirla, discutirla o administrarla. Se buscó incluir una diversidad de edad, sexo, profesiones y entornos laborales. Las entrevistas se realizaron en dos contextos sanitarios distintos: Inglaterra (23 profesionales) y Francia (18 profesionales). Muchos de los participantes trabajaban en atención primaria. Las entrevistas se grabaron y analizaron mediante un análisis temático para identificar los patrones y las percepciones clave de los participantes.

Los resultados del estudio se organizaron en torno a cuatro dominios principales:

- El enfoque de los profesionales de la salud en las conversaciones sobre vacunas: los profesionales reconocieron unánimemente que la comunicación sobre vacunas es una parte inherente de su trabajo. Consideraban que su deber era informar a los pacientes de manera que pudieran tomar decisiones informadas sobre la vacunación. En estas conversaciones, se basaban en información científica y médica para explicar los beneficios (tanto individuales como colectivos) y para corregir conceptos erróneos. Algunos incluso compartían experiencias personales para conectar con los pacientes. Muchos se sentían cómodos iniciando estas conversaciones y promoviendo la vacunación, pero varios admitieron sentirse incómodos ante pacientes reacios y tendían a evitar insistir para no dañar la relación. La mayoría enfatizó la importancia de respe-

tar la autonomía del paciente, aunque esto se interpretaba de diversas maneras, desde mantener una postura neutral inicial hasta apoyar la decisión final del paciente, incluso si optaba por no vacunarse. Sentirse preparados y confiados en sus habilidades de comunicación hacía que las conversaciones fueran percibidas como más fáciles y cómodas.

- Los desafíos en la comunicación sobre vacunas: los profesionales enfrentaron dificultades significativas, en particular al tratar de abordar y corregir conceptos erróneos o desinformación. Distinguieron entre dudas que consideraban «legítimas» (basadas en una lógica aparente, como la falta de datos a largo plazo) y otras que veían como «irracionales» (por ejemplo, miedo a las agujas y tener tatuajes). Identificaron que gran parte de la desinformación provenía de fuentes no fiables (como las redes sociales) o de una mala interpretación de información creíble. Las experiencias más difíciles fueron con pacientes con objeciones religiosas o creencias conspirativas. Muchos percibieron que las mentalidades de los pacientes reacios eran difíciles de cambiar, lo que podía llevar a la desmotivación, aunque otros persistían con la esperanza de influir. Además, mencionaron la falta de información actualizada y de recursos oficiales accesibles, lo que generaba incertidumbre y dificultad para responder preguntas específicas. Por otro lado, el tiempo y el espacio limitados en las consultas, sobre todo en atención primaria, representaban una barrera importante para abordar las dudas en profundidad. Finalmente, aunque reconocieron la importancia de las habilidades de comunicación, señalaron que eran difíciles de desarrollar y que mantener la relación de confianza con el paciente a veces les llevaba a evitar la confrontación o a no insistir.
- Formación y aprendizaje relacionados con la vacunación: la mayoría de los profesionales entrevistados habían recibido formación práctica centrada en la administración de vacunas, cubriendo procedimientos, técnicas y conocimientos básicos sobre las vacunas y el calendario. Sin embargo, muy pocos habían recibido formación específica sobre cómo comunicarse con pacientes reacios. Algunos habían recibido formación en comunicación en otros contextos profesionales, y consideraban estas habilidades transferibles. Percibieron que la información oficial para profesionales a veces era demasiado extensa y que faltaban recursos de información sencillos y directos para los pacientes, ya que los folletos existentes a menudo eran demasiado complejos.

- Percepción de la formación en comunicación sobre vacunas: los profesionales identificaron una brecha formativa significativa en la comunicación específica sobre vacunas. Aunque algunos conocían o habían participado en módulos limitados, la mayoría sentía que la formación se centraba en el conocimiento técnico, pero no en «cómo sentarse y hablar con un paciente». Manifestaron un deseo explícito de recibir formación sobre cómo abordar conceptos erróneos y desinformación, cómo adaptar la comunicación a las características individuales de los pacientes y cómo identificar las motivaciones detrás de la reticencia. También deseaban habilidades prácticas, como saber «cuándo detenerse antes de llegar a una discusión» o disponer de «plantillas de conversación» como guía. Apreciaban los formatos de formación interactivos (presenciales o en línea con elementos prácticos) por encima de las presentaciones pasivas.

Con toda la información recopilada, el trabajo concluye que los profesionales sanitarios se encuentran en una situación difícil: requieren habilidades de comunicación para informar eficazmente, pero a menudo carecen del tiempo, la información específica y la formación necesarios para manejar conversaciones complejas, especialmente con pacientes reacios, sin poner en riesgo la relación de confianza. La necesidad de mantener esta confianza a veces les lleva a evitar la confrontación.

La formación existente tiende a centrarse en los aspectos técnicos y procedimentales de la vacunación, dejando de lado las habilidades de comunicación específicas para el contexto de las vacunas. A pesar de que la comunicación efectiva es una competencia esperada, la mayoría de los profesionales entrevistados no la había recibido de manera formal. Desarrollan estas habilidades principalmente a través de la experiencia clínica y adaptando formaciones generales (como la entrevista motivacional, que se ha encontrado prometedora) a las discusiones sobre vacunas. Se identificó, por tanto, una necesidad formativa específica y crucial: la de saber cómo encontrar y presentar contraargumentos convincentes para abordar la desinformación y las teorías conspirativas, preservando al mismo tiempo la relación paciente-proveedor.

En conclusión, el estudio revela que, si bien los profesionales de la salud están motivados para comunicarse sobre vacunas, a menudo se sienten mal equipados para enfrentar los desafíos de la reticencia y la desinformación debido a lagunas formativas y barreras sistémicas. Se subraya la urgente necesidad de formación específica en comunicación sobre vacu-

nas, que incluya estrategias para abordar conceptos erróneos y se integre dentro de un sistema que proporcione el tiempo y los recursos necesarios para mantener conversaciones de calidad. Este apoyo no solo mejoraría la comunicación, sino que también podría aumentar la confianza de los profesionales de la salud en sus habilidades y su disposición a recomendar la vacunación.

INMUNIZACIÓN EN GRUPOS DE RIESGO

Domachowske J, Hamrén UW, Banu I, Baronio R, Basavaraju B, Koen A, et al. Safety and pharmacokinetics of nirsevimab in immunocompromised children. *Pediatrics*. 2024;154:e2024066508.

Los niños inmunocomprometidos, debido a inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, trasplantes o terapias inmunosupresoras, tienen un riesgo elevado de desarrollar infecciones graves de vías respiratorias bajas por el virus respiratorio sincitial (VRS). Estas infecciones pueden derivar en hospitalizaciones prolongadas, necesidad de cuidados intensivos e incluso la muerte. En este contexto, el estudio MUSIC, un ensayo de fase II abierto, evaluó la seguridad, la farmacocinética y la aparición de anticuerpos antifármaco (ADA, *anti-drug antibodies*) de nirsevimab en niños inmunocomprometidos de hasta 24 meses de edad que permanecen vulnerables a la enfermedad grave por VRS durante su segunda temporada.

El estudio incluyó 100 participantes de ocho países, todos ellos con al menos una condición de inmunosupresión. Estas condiciones abarcaban un amplio espectro, incluyendo inmunodeficiencia primaria, antecedente de trasplante, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis altas, quimioterapia inmunosupresora y otras terapias inmunosupresoras. Los participantes recibieron una única inyección intramuscular de nirsevimab al inicio de su primera o segunda temporada de VRS, con dosis adaptadas al peso en la primera temporada y una dosis estándar de 200 mg en la segunda. El seguimiento se realizó hasta el día 361.

Los resultados principales del estudio fueron los siguientes:

- Seguridad y tolerabilidad: el nirsevimab fue bien tolerado en esta población de niños inmunocomprometidos. Aunque el 81% de los participantes experimentaron al menos un evento adverso, solo en el 6% estuvieron relacionados con el tratamiento y todos fueron de gravedad leve

a moderada (grado 1 o 2). No se observaron eventos adversos graves ni enfermedades crónicas de nueva aparición relacionados con el tratamiento. Tres participantes fallecieron durante el ensayo, pero sus muertes no se consideraron relacionadas con el tratamiento ni atribuidas al VRS. El perfil de seguridad general fue concordante con el observado en otros ensayos de nirsevimab en poblaciones diferentes.

- ADA: un 11% de los participantes desarrollaron ADA emergentes al tratamiento en algún momento hasta el día 361. La incidencia de ADA fue similar a la encontrada en ensayos previos. La presencia de ADA se asoció con efectos mínimos en la farmacocinética y no tuvo impacto aparente en los resultados de seguridad. Si bien los participantes ADA positivos en el día 361 tuvieron más probabilidades de presentar concentraciones de nirsevimab por debajo del límite de detección, lo que podría sugerir un efecto sobre la farmacocinética entre los días 151 y 361, no hubo indicación de efecto ADA sobre las concentraciones séricas hasta el día 151 (la duración típica de una temporada de VRS).
- Farmacocinética: las concentraciones séricas de nirsevimab alcanzadas fueron compatibles con la eficacia observada en otras poblaciones. Las concentraciones disminuyeron de forma monoexponencial después del día 31. Las concentraciones medias en el día 151 fueron más altas en el grupo que recibió 200 mg que en el de 50/100 mg, aunque con una superposición sustancial. En general, las concentraciones medias en el día 151 fueron más bajas que las observadas en lactantes sanos del ensayo MELODY. Sin embargo, al excluir a los participantes con aclaramiento aumentado de nirsevimab, las concentraciones medias fueron similares a las del ensayo MELODY.

En conclusión, el estudio MUSIC demostró que una única dosis de nirsevimab administrada a niños inmunocomprometidos de hasta 24 meses de edad fue bien tolerada, sin problemas de seguridad durante los 361 días posteriores. La incidencia de ADA fue del 11%, sin impacto aparente en la seguridad. Las concentraciones séricas de nirsevimab alcanzadas fueron similares a las observadas en lactantes sanos en los que se estableció la eficacia, lo que indica su potencial eficacia en esta población vulnerable. El estudio respalda la extrapolación del perfil de seguridad y la capacidad de alcanzar concentraciones séricas terapéuticas a esta población altamente vulnerable con riesgo de enfermedad por VRS grave.

Marra F, Yip M, Cragg JJ, Vadlamudi NK. Systematic review and meta-analysis of recombinant herpes zoster vaccine in immunocompromised populations. PLoS One. 2024;19:e0313889.

Se trata de un metaanálisis y revisión sistemática con el objetivo principal de evaluar la eficacia, la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna recombinante contra el herpes zóster (RZV) en individuos inmunocomprometidos. Esto incluía poblaciones tales como receptores de trasplantes, pacientes con cáncer en quimioterapia, personas con enfermedades autoinmunitarias preexistentes y pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática exhaustiva en bases de datos médicas (PubMed, MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, CINAHL y Cochrane CENTRAL) de artículos publicados entre enero de 1984 y octubre de 2023. Se incluyeron únicamente ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran la RZV en comparación con placebo en adultos inmunocomprometidos. Se excluyeron los estudios que evaluaban la vacuna viva contra el herpes zóster y aquellos con pacientes inmunocompetentes, así como las revisiones, los metaanálisis, los resúmenes de conferencias y los estudios observacionales. La extracción de datos la realizaron de forma independiente dos autores, resolviendo cualquier discrepancia mediante discusión y consenso con un tercer autor. Las estimaciones se agruparon utilizando un modelo de metaanálisis de efectos aleatorios.

Según los resultados de los estudios incluidos, la RZV redujo la incidencia del herpes zóster un 81% en todos los grupos de edad, en comparación con el placebo. Esta reducción significativa se mantuvo a lo largo del periodo de seguimiento de aproximadamente 1 año después de la última dosis, mostrando que la incidencia de HZ fue significativamente menor en el grupo vacunado en comparación con el placebo (riesgo relativo agrupado: 0,19; intervalo de confianza del 95%: 0,09-0,40). En cuanto a la inmunogenicidad, la RZV aumentó de manera significativa la inmunidad humoral y celular 1 mes después de la última dosis. Específicamente, el 83,21% de los individuos del grupo de la vacuna mostraron una seroconversión de anticuerpos anti-gE de cuatro veces, en comparación con el 0,74% de los controles. Para la inmunidad celular, el 79,33% del grupo de la vacuna mostraron un aumento de dos veces en la frecuencia de células T CD4+, frente al 1,65% en el grupo control. Sin embargo, se observó que los pacientes con trasplantes y antecedentes de malignidad mostraron una menor inmunogenicidad. Es importante destacar que se

observó una mayor protección contra el herpes zóster en los individuos menos inmunocomprometidos en comparación con aquellos con inmunosupresión grave, como los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, en los que la eficacia fue del 68%.

Respecto a la seguridad, la RZV fue más reactógena, es decir, provocó más eventos adversos locales y sistémicos en comparación con el placebo. Los eventos adversos locales en el sitio de la inyección fueron frecuentes. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los eventos adversos graves ni en las muertes entre los grupos de vacuna y de placebo. No hubo casos de enfermedad del injerto contra el huésped, rechazo de aloinjerto ni exacerbaciones de enfermedades inmunomediadas en mayor número en el grupo de la RZV.

La conclusión principal del estudio es que la RZV es eficaz, inmunógena y segura para personas inmunocomprometidas mayores de 18 años, con un esquema de dos dosis. Se subraya que la administración de la RZV a personas con alto riesgo de herpes zóster podría disminuir notablemente la incidencia de esta afección debilitante y, a menudo, recurrente. Los datos sugieren que la vacuna debería administrarse, si es posible, antes de la quimioterapia, el trasplante o el inicio del tratamiento con inmunosupresores. Además, para los pacientes que reciben terapias anticélulas B (como rituximab) se recomienda administrar la RZV aproximadamente 4 semanas antes del tratamiento. En los pacientes con afecciones autoinmunitarias, la vacunación debe realizarse cuando la enfermedad esté bien controlada y, si es posible, antes de la medicación inmunosupresora.

A pesar de la fortaleza de la revisión por incluir solo ensayos controlados aleatorizados para limitar la heterogeneidad, los autores reconocen algunas limitaciones, como el hecho de que algunos estudios tuvieron tamaños de muestra pequeños, lo que podría limitar la generalización de los resultados. Además, aún no se ha establecido un correlato de protección para el herpes zóster.

Se necesitan estudios a largo plazo para evaluar el posible descenso de las respuestas inmunitarias y la necesidad de dosis de refuerzo en esta población altamente susceptible.

NUEVOS ESQUEMAS VACUNALES

Porras C, Romero B, Kemp T, Fantin R, Herrero R, Hildesheim A, et al. HPV16/18 antibodies 16-years after single dose of bivalent

HPV vaccination: Costa Rica HPV Vaccine Trial. J Natl Cancer Inst Monogr. 2024;2024:329-36.

El estudio se presenta como un análisis de seguimiento del *Costa Rica HPV Vaccine Trial* (CVT), que inicialmente proporcionó evidencia de que una sola dosis de vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano (VPH) induce títulos estables de anticuerpos que pueden ofrecer protección contra las infecciones por VPH-16/18. El objetivo principal de esta actualización era informar sobre la seropositividad y la estabilidad de los anticuerpos entre 11 y 16 años después de la vacunación. Esta investigación es relevante dada la reciente recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del esquema de una sola dosis, adoptado en nuestro país el año pasado. La durabilidad de la protección es un factor clave, ya que los modelos sugieren que una segunda dosis podría no ser rentable si una sola dosis protege durante al menos 20 años.

La metodología se basó en el CVT, un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego y prelicencia. El CVT original incluyó 7466 mujeres sanas de 18 a 25 años, asignadas aleatoriamente a la vacuna VPH-16/18 o a una vacuna control. Para este seguimiento, se invitó a un subconjunto aleatorio de participantes que habían recibido tres dosis ($n = 398$) y a todas las mujeres que habían recibido una dosis ($n = 203$) a visitas de seguimiento a los 11, 14 y 16 años de la vacunación. La cohorte final constó de 500 mujeres que asistieron a las tres visitas. Se evaluaron la seropositividad y los títulos de anticuerpos contra el VPH-16 y el VPH-18 mediante ELISA. Para asegurar la consistencia, todas las muestras de las visitas de los años 14 y 16 se analizaron ciegamente junto con las muestras del año 11.

Los resultados principales (Tabla 1) fueron los siguientes:

- La seropositividad para el VPH-16 y el VPH-18 se mantuvo alta 16 años después de la vacunación. Para el VPH-16, el 99,4% de las receptoras de una dosis y el 100% de las receptoras de tres dosis fueron seropositivas. Para el VPH-18, las cifras fueron del 98,8% y el 100%, respectivamente.
- Se observaron pequeños descensos en las concentraciones medias geométricas de anticuerpos entre los años 11 y 16. Para el VPH-16 se registró un descenso relativo significativo del 8,9% en el grupo de una dosis y del 12,4% en el grupo de tres dosis. Para el VPH-18, el descenso no fue estadísticamente significativo en el grupo de una dosis (-2,7%), pero sí en el de tres dosis (-13,4%).

Tabla 1. Seropositividad de anticuerpos y concentración media geométrica para VPH-16 y VPH-18 en las mujeres con resultados en los tres momentos del seguimiento (visitas de 11, 14 y 16 años), por grupo de dosis.

	1 dosis vacuna VPH			3 dosis vacuna VPH		
	n/N	Seropositividad % (IC95%)	Media geométrica, IU/ml (IC95%)	n/N	Seropositividad % (IC95%)	Media geométrica IU/ml (IC95%)
Anti-VPH-16						
Visita 11 años	173/173	100,0 (97,9-100,0)	25,2 (21,2-30,0)	327/327	100,0 (98,9-100,0)	80,3 (72,8-88,4)
Visita 14 años	171/173	98,8 (95,9-99,9)	24,3 (20,4-28,8)	327/327	100,0 (98,9-100,0)	74,5 (67,6-82,1)
Visita 16 años	172/173	99,4 (96,8-100,0)	23,0 (19,4-27,2)	327/327	100,0 (98,9-100,0)	70,2 (63,5-77,6)
Cambio absoluto, IU/ml*			-10,0 (-13,4 a -6,5)			-2,2 (-3,8 a -0,7)
Cambio relativo, %*			-12,4 (-16,3 a -8,4)			-8,9 (-14,2 a -3,1)
Anti-HPV-18						
Visita 11 años	171/172	99,4 (96,8-100,0)	16,2 (13,6-19,4)	327/327	100,0 (98,9-100,0)	41,0 (36,9-45,5)
Visita 14 años	171/172	99,4 (96,8-100,0)	16,1 (13,5-19,2)	327/327	100,0 (98,9-100,0)	38,3 (34,5-42,5)
Visita 16 años	170/172	98,8 (95,9-99,9)	15,8 (13,2-18,9)	327/327	100,0 (98,9-100,0)	35,5 (31,9-39,6)
Cambio absoluto, IU/ml*		-0,4 (-1,6-0,7)				-5,5 (-7,3 a -3,7)
Cambio relativo, %*		-2,7 (-9,5-4,7)				-13,4 (-17,2 a -9,4)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; VPH: virus del papiloma humano.

*Los cambios absolutos y relativos en la concentración media geométrica se calcularon utilizando mediciones de anticuerpos de 11 y 16 años.

- Aunque las receptoras de tres dosis tuvieron títulos de anticuerpos inicialmente más altos, la diferencia relativa entre los grupos de una dosis y tres dosis disminuyó con el tiempo; a los 16 años, la diferencia era de tres veces para el VPH-16 y de aproximadamente dos veces para el VPH-18.

En conclusión, el estudio destaca que la vacuna bivalente contra el VPH es altamente protectora a largo plazo, con casi el 100% de las mujeres vacunadas con una o tres dosis manteniendo la seropositividad para el VPH-16 y el VPH-18 después de 16 años. Los ligeros descensos en los títulos de anticuerpos observados sugieren que las mujeres tendrán una cantidad de anticuerpos adecuada para una protección mínima 20-30 años después de la vacunación. Estos hallazgos respaldan la recomendación de la OMS de utilizar un esquema de una sola dosis de la vacuna contra el VPH en los programas de inmunización en todo el mundo. Se reconoce que los resultados se aplican específicamente a la vacuna bivalente contra el VPH y a mujeres vacunadas entre los 18 y los 25 años, siendo las respuestas inmunitarias generalmente más fuertes en las adolescentes, que son la principal población objetivo. El estudio también menciona limitaciones, como la naturaleza *post hoc* de las investigaciones del CVT y la falta de un correlato de protección establecido, pero se están realizando estudios a largo plazo para seguir evaluando la durabilidad de la protección.

INMUNOSENESCENCIA Y VACUNAS

Jiang G, Zou Y, Zhao D, Yu J. Optimising vaccine immunogenicity in ageing populations: key strategies. Lancet Infect Dis. 2025;25:e23-e33.

Este artículo de revisión analiza los desafíos de la vacunación en personas de edad avanzada, quienes a menudo presentan una respuesta inmunitaria subóptima frente a patógenos respiratorios. Los autores examinan las causas de esta menor inmunogenicidad, incluyendo el envejecimiento del sistema inmunitario, los cambios epigenéticos y la influencia de la microbiota intestinal. Además, resumen las estrategias actuales y otras posibles para mejorar la eficacia de las vacunas en esta población vulnerable, como el aumento de las dosis, el uso de adyuvantes y la modulación del sistema inmunitario a través de intervenciones epigenéticas y la microbiota.

El artículo propone varias estrategias futuras para mejorar la efectividad de las vacunas en personas mayores, enfocándose en abordar las razones por las que su respuesta inmunitaria a las vacunas suele ser menor. Estas estrategias se agrupan en las siguientes ideas principales:

- Rejuvenecer el sistema inmunitario envejecido:
 - Activar y regenerar el timo: el timo es crucial para la producción de nuevas células T, que disminuye con la edad. Se investigan terapias

como el factor de crecimiento de fibroblastos 21 y el factor de crecimiento de queratinocitos para prevenir la involución del timo y mejorar la producción de células T2.

- Inhibir la vía de señalización mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*): esta vía influye en la función inmunitaria durante el envejecimiento, y su inhibidor sirolimus ha mostrado aumentar los títulos de anticuerpos después de la vacunación contra la gripe.
- Eliminar células senescentes (senolíticos): estas células inflamatorias se acumulan con la edad y pueden disminuir la respuesta inmunitaria.
- Mitigar la inflamación crónica (*inflammageing*): la inflamación de bajo grado y crónica en las personas mayores puede suprimir la inmunidad específica de antígenos y reducir la efectividad de las vacunas.
- Modificar el estado epigenético: la epigenética se refiere a cambios en la expresión de los genes que no implican alteraciones en la secuencia del ADN. Estos cambios pueden afectar la función de las células inmunitarias y su respuesta a las vacunas. Las estrategias incluyen:
 - Modular la inmunidad entrenada: este es un proceso por el cual las células inmunitarias innatas adquieren memoria inmunitaria. Se investiga cómo utilizar esta memoria para ayudar a las personas mayores a combatir infecciones virales y mejorar la inmunidad antitumoral. La vacunación con BCG, por ejemplo, ha mostrado tener efectos beneficiosos al modular las respuestas inflamatorias y mejorar las respuestas a otras infecciones.
 - Intervenir directamente en el estado epigenético: se están estudiando fármacos epigenéticos, como los inhibidores de la ADN metiltransferasa y los inhibidores de la histona desacetilasa, que podrían reactivar genes suprimidos durante el envejecimiento y mejorar la función de las células inmunitarias.
- Mejorar el microambiente inmunitario: el entorno donde operan las células inmunitarias puede influir en su función. Un factor clave es la microbiota intestinal, ya que los microorganismos del intestino influyen en la inmunidad sistémica y la respuesta a las vacunas. Se están considerando intervenciones como el uso de antibióticos, probióticos y bacterias modificadas para modular la microbiota y mejorar la efectividad de las vacunas.

En resumen, las futuras estrategias buscarán no solo aumentar la cantidad de la respuesta inmunitaria, sino también su calidad, abordando los

procesos biológicos del envejecimiento y manipulando factores como la epigenética y la microbiota intestinal.

¿VACUNA CONTRA EL HERPES ZÓSTER Y MENOR RIESGO DE DESARROLLAR DEMENCIA?

Taquet M, Dercon Q, Todd JA, Harrison PJ. The recombinant shingles vaccine is associated with lower risk of dementia. Nat Med. 2024;30:2777-81.

Este estudio tiene como objetivo investigar si la vacuna recombinante contra el herpes zóster está asociada con un menor riesgo de desarrollar demencia en adultos mayores, dado que estudios previos sugirieron un posible efecto protector de la vacuna viva contra el herpes zóster, ahora en desuso en muchos países.

Los métodos empleados en este estudio se basan en un experimento natural ocurrido en los Estados Unidos de América debido a la rápida transición de la vacuna viva a la vacuna recombinante después de octubre de 2017. Los investigadores utilizaron registros electrónicos de salud nacionales que contienen datos de más de 100 millones de pacientes. Se comparó la incidencia de demencia en dos cohortes de individuos de 65 años o más: una que recibió la vacuna contra el herpes zóster predominantemente antes de octubre de 2017 (en su mayoría la vacuna viva) y otra que la recibió predominantemente después de octubre de 2017 (en su mayoría la vacuna recombinante). Para controlar posibles sesgos de selección y factores de confusión, se realizó un emparejamiento mediante técnica de *propensity score* por 60 covariables, incluyendo factores sociodemográficos, comorbilidad e historial de vacunación contra la gripe. El objetivo primario fue el primer diagnóstico de demencia entre 3 meses y 6 años después de la vacunación, analizado mediante un modelo de tiempo hasta el evento. Los resultados principales mostraron que la recepción de la vacuna recombinante contra el herpes zóster se asoció con un riesgo significativamente menor de desarrollar demencia en los 6 años posteriores a la vacunación, en comparación con la recepción de la vacuna viva. Específicamente, se observó un aumento del 17% en el tiempo vivido sin diagnóstico de demencia, lo que se traduce en 164 días adicionales sin dicho diagnóstico entre las personas afectadas. Además, la vacuna recombinante se asoció con un menor riesgo de demencia en comparación con las vacunas contra la gripe y

el tétanos-difteria-tos ferina (Tdap). Este efecto protector se observó tanto en hombres como en mujeres, pero fue mayor en las mujeres. También se encontró que la vacuna recombinante estaba asociada con un menor riesgo de herpes zóster.

Este trabajo evalúa por primera vez la asociación entre la vacuna recombinante contra el herpes zóster y el riesgo de demencia. La mayoría de los estudios anteriores se centraron en la vacuna viva, ahora en desuso. Además, muchos de estos estudios compararon poblaciones vacunadas con no vacunadas, lo cual puede suponer un sesgo de selección. Este estudio utiliza un diseño de experimento natural, aprovechando un cambio en la práctica de vacunación para mitigar este sesgo. Los distintos subanálisis presentados sugieren un buen control de los sesgos, dada su naturaleza observacional. No obstante, el estudio presenta algunas limitaciones, como el hecho de que se centra en el primer diagnóstico de demencia, lo que podría no reflejar necesariamente el inicio real de la enfermedad debido a posibles retrasos en el diagnóstico. Tampoco se investigó el impacto de múltiples dosis de la vacuna. Finalmente, los mecanismos subyacentes a la posible protección contra la demencia no se dilucidaron por completo, aunque se sugieren la protección contra la infección por herpes zóster y los inmunoadyuvantes presentes en la vacuna recombinante como posibles contribuyentes. Los autores reconocen que se necesitan ensayos controlados aleatorizados para confirmar estos hallazgos y comprender mejor los mecanismos involucrados.

Reticencia vacunal

Fake news y vacunas

INTRODUCCIÓN

El término en inglés *fake news* se ha extendido para referirse a una noticia falsa o falseada, un bulo o un infundio, y como concepto que engloba la divulgación de dichas noticias. Esta difusión de noticias falsas provoca un peligroso círculo de desinformación, que aumenta su replicación mediante el poder multiplicador de las redes sociales y de Internet. Las nuevas tecnologías de la comunicación y la información son claves en la extensión global para que las noticias falsas, que siempre han existido, se propaguen con más rapidez y amplitud geográfica y social. Es en la individualidad de los propios ciudadanos o usuarios de las redes sociales donde se generan, consumen y reproducen los contenidos falsos que han dado lugar a este contexto de «posverdad» que vivimos en la actualidad¹ (Fig. 1).

POSVERDAD

«Posverdad» es una palabra relativamente reciente, que fue elegida por el Diccionario de Oxford como palabra del año en 2016. Es un adjetivo que se refiere a las circunstancias en que los hechos objetivos son menos importantes al modelar la opinión pública que las apelaciones a la emoción o a las creencias personales. La posverdad ha pasado de ser un término periférico a convertirse en un pilar del comentario político y social; se ha generalizado y es utilizado con frecuencia por las principales publicaciones sin necesidad de aclaración ni definición en sus titulares o contenidos².

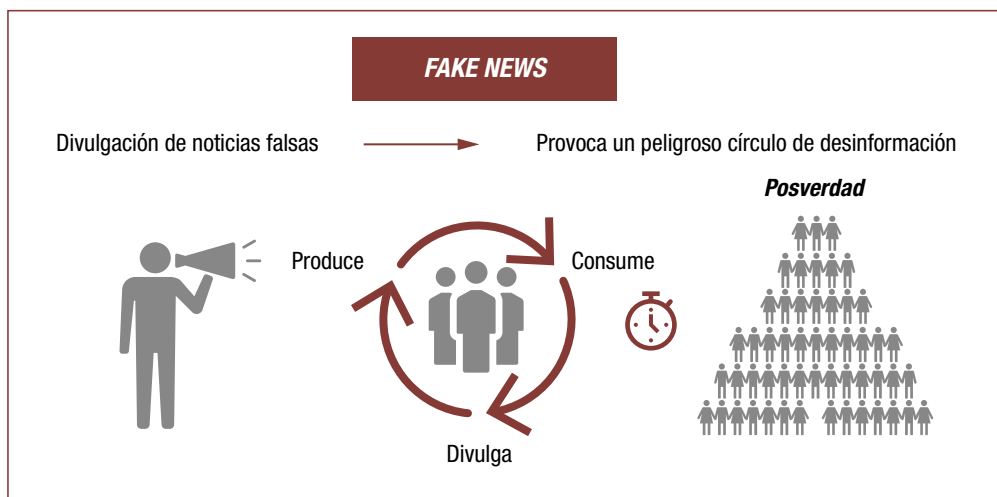


Figura 1. Mecanismo de difusión de *fake news*.

El origen de las *fake news* es muy anterior a la llegada de Internet. Los bulos siempre han existido, puesto que la capacidad del ser humano para inventar y magnificar los hechos es muy anterior a la llegada de Internet; podríamos considerar la creación y la divulgación de noticias falsas o «falsificadas» consustancial a la comunicación humana³.

La difusión de los bulos tiene un patrón común y generalizado, que parte de alguien que cuenta o comparte una información proveniente de otra persona que tiene u obtiene una información, y dicha información se une a la decisión de compartirla, normalmente con consideración de cierto grado de confidencialidad, y cuyo contenido mezcla información falsa con datos reales.

El resto de las personas que reciben el bulo siguen el mismo patrón y reproducen la misma acción, de modo que se logra un efecto multiplicador sumamente rápido y extenso gracias a la velocidad de difusión de Internet y las redes sociales. A su vez, por el camino se pueden ir añadiendo detalles inventados que acaban descontextualizando la noticia inicial⁴.

Los canales a través de los que se difunden los bulos pueden ser variados, pero las redes sociales e Internet se han convertido en un motor más veloz y con mayor alcance que ningún otro vehículo de comunicación. De esta forma, el bulo o la mentira se difunden hasta seis veces más rápido que la verdad, y se considera que las informaciones falsas reciben un 70% más de interacciones que las informaciones veraces. Así, a veces, o muchas veces, es imposible detectar a tiempo algo que no es real⁵.

Es motivo de estudio si somos capaces de distinguir lo que es real o no, si tenemos capacidad de discernir o de juzgar al tener que identificar noticias falsas o verdaderas, y la precisión de los titulares con respecto al contenido. El estudio de esta cuestión llevó a un grupo de investigadores a la conclusión de que la mayoría de las personas tendían a juzgar con precisión las noticias verdaderas. Partiendo de este hallazgo, el análisis de por qué estas mismas personas difunden noticias falsas destacó la relación causal con dos factores coincidentes: la falta de atención y la rapidez de difusión de la información en las redes sociales, sumadas estas dos variables a la facilidad con que se comparte la información. En esta investigación se concluye que la disociación entre distinguir lo verdadero de lo falso y compartir la información no veraz señalaría que el acto de compartir no iría necesariamente asociado a una creencia en la autenticidad de la información, y que en la mayoría de las ocasiones el partidismo sobre un mensaje, que la noticia esté más cerca de nuestra preferencia o ámbito de opinión, prevalecería sobre su precisión o veracidad en el momento de difundirlo⁶.

¿CÓMO SE DIFUNDEN LOS BULOS?

Entre los distintos factores que pueden influir en por qué las personas comparten información falsa, y verdadera, en las redes sociales, destacamos tres principales⁷:

- Hábito: las plataformas de redes sociales fomentan hábitos de publicar mediante sistemas de recompensa que priorizan la atención y el reconocimiento social. Una vez formados y adquiridos, estos hábitos activan respuestas automáticas, y a menudo inconscientes, que se vuelven insensibles a la búsqueda de la verdad y a las consecuencias informativas de la difusión de noticias falsas.
- Sesgo partidista: definido por la existencia de una mayor tendencia a compartir información que coincide con las creencias propias, independientemente del ámbito (políticas, culturales, ideológicas, sociales, etc.). Este sesgo se apoya en otros, como el sesgo de confirmación, en el que se sigue una inclinación a buscar, interpretar, aceptar y recordar aquella información que confirma las propias creencias, ignorando o minimizando la información contradictoria u opuesta, y el sesgo de atribución positiva que está alineado con nuestra posición o pensamiento subjetivo, y a la priorización del sentido de pertenencia a un grupo.

- Razonamiento crítico: la falta de análisis y de reflexión crítica puede contribuir a una mayor facilidad de difusión de noticias falsas.

Al examinar estos factores y el grado de influencia, se podría concluir que el hábito, más que la falta de razonamiento crítico o el sesgo partidista, es el principal impulsor de las *fake news*. Este factor, entre todos, en el caso de los usuarios con fuertes hábitos adquiridos, influiría decisivamente en que se compartan tanto noticias falsas como verdaderas con poca o nula discriminación entre ellas. Estos mismos usuarios, por dicho hábito fortalecido, compartirían información que, incluso, contradiga sus creencias políticas. Y si además se añade una menor capacidad de reflexión en ellos, obtendríamos un menor discernimiento de la veracidad de los titulares que superaría, junto al factor del hábito, el peso del sesgo partidista.

A pesar de que estos factores están presentes y son impulsados y favorecidos por los distintos medios de información y redes sociales, hay artículos que demuestran que sería posible reestructurar las plataformas de comunicación para fomentar hábitos de compartir información veraz sin que se produzca una disminución de la participación de los usuarios⁷.

Esta realidad, influenciada por las *fake news* y la posverdad, afecta a todos los órdenes y ámbitos de la vida actual, que sufre el impacto de este fenómeno que se vuelve cada vez más peligroso y que influye de distintas maneras tanto en las prácticas democráticas como en las costumbres sociales, incluyendo los mensajes relacionados con la salud, y de forma específica con la vacunación. Tanto en el ámbito periodístico como en el científico se debe caminar hacia una garantía de acceso a información de calidad y al derecho de los ciudadanos a poder informarse debidamente y de manera veraz. Desde la ciencia se debe poner énfasis en esta lucha mediante la generación y la consolidación de un espíritu crítico frente a la desinformación⁴.

«INFOXICACIÓN» CIENTÍFICA

La generalización del uso de Internet ha llevado a un desequilibrio respecto a los medios tradicionales de información, cuya consecuencia es una disminución de la credibilidad y un aumento de la desconfianza en los datos relacionados con la ciencia y las vacunas. Esto provoca un auge del concepto de «infoxicación» científica, que se podría definir como una intoxicación de la información científica que va unida a una explosión de inmediatez y de sobrecarga de producción científica que debe ser contrarrestada mediante la

formación del profesional sanitario y el acceso a fuentes basadas en la evidencia científica.

La infoxicación está asociada a que nos llaman más la atención los titulares negativos y tendemos a creer más las noticias falsas o las mentiras, ya que estas suelen acompañarse y aportar un toque dramático o tremendista, junto con la asunción a aceptar como verdad toda afirmación que refuerza nuestro pensamiento y nuestras creencias (el ya comentado sesgo partidista o de confirmación). A estos dos fenómenos debemos añadir la tendencia de parte de la población a mantener una posición antisistema, cuya base sería la existencia de una esencia o espíritu crítico en todos o, al menos, en una mayoría. Dentro de la adopción de una postura crítica hacia cualquier línea de pensamiento deberíamos poder diferenciar lo que sería dicha actitud crítica, la capacidad de cuestionar y analizar sin aceptación previa, de la crítica sin fundamento. Con frecuencia, estas dos actitudes se confundirían al afrontar una versión oficial de los hechos o de la evidencia científica; fenómeno más que notable en la ciencia, donde la aparición en los últimos tiempos de un espíritu alternativo ha cambiado por completo la forma de entender la medicina y las enfermedades. Las soluciones mágicas, fuera del método científico, atraen a un gran público que, aunque preocupado más que nunca por su salud, tiende a confiar más en esta visión alternativa que en la ciencia «oficial». La ciencia como tal pasa a ser considerada como una disciplina subjetiva, a la que el contrapoder adjudica estar influida y subyugada a intereses mayores: políticos, económicos, de dominación, etc. El mismo hecho, ligado al desarrollo de la ciencia en cuanto a la superación y la evolución del conocimiento, es utilizado y sirve como diana y argumento para aquellos que sospechan o crean desconfianza en ella⁴.

La vacunología sufre esta misma realidad que afecta al mundo científico, y aun constituyendo la vacunación una herramienta exitosa y esencial para la prevención de enfermedades infecciosas, está afectada también por falsas ideas, mitos y rumores sin fundamento científico. En la figura 2 destacamos las principales formas de presentación de noticias falsas relacionadas con las vacunas⁸.

Todas estas maneras de exponer contenidos relacionados con las vacunas pueden ser origen de duda, y dar lugar a reticencias o rechazo que disuaden a la población de seguir las recomendaciones e indicaciones de la vacunación, lo que repercute en un posterior impacto en la cobertura vacunal y en el consiguiente riesgo para la protección de la población, que se observa en la reaparición de enfermedades prevenibles por vacunas y un efecto de arraigo en grupos de población de un clima de desconfianza en las instituciones sanitarias y en la ciencia⁸.

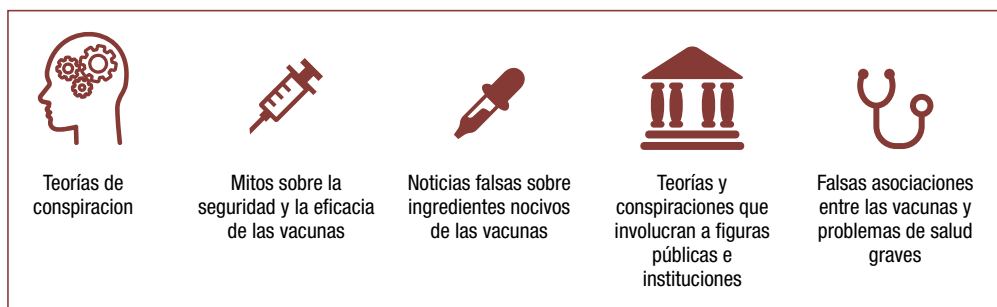


Figura 2. Formas de presentación del contenido de noticias falsas relacionadas con las vacunas.

IDENTIFICACIÓN Y RECONOCIMIENTO DE TÁCTICAS DE *FAKE NEWS* SOBRE VACUNAS

Es importante y fundamental ser capaces de identificar y reconocer las tácticas usadas por los negacionistas, o sembradores de dudas, sobre las vacunas. Algunas de las utilizadas ampliamente en los principales medios de comunicación y en apariciones públicas son⁹:

- **Conspiraciones:** se basan en la elección de una entidad o institución cuyo interés y objetivo sería la manipulación. Los principales «chivos expiatorios» son las compañías farmacéuticas, los gobiernos o el propio sistema de salud, que buscarían engañar al público en general ocultando información, mintiendo y alterando la verdad.
- **Falsos expertos:** las *fake news* suelen contener citas o utilizar a falsos expertos, a la vez que desacreditan y denigran vigorosamente a los verdaderos expertos.
- **Selectividad en las fuentes de información:** elección de referencias bibliográficas o fuentes que contienen artículos oscuros, poco fiables científicamente o desacreditados que respaldan el argumento, pero omiten la vasta evidencia científica que los refutan.
- **Expectativas imposibles:** el establecimiento de principios absolutos e irreales, cuando ninguna intervención médica es segura y eficaz al 100%. Un punto de partida como argumento central es que la vacuna debe ser por completo segura y eficaz.
- **Tergiversación, lógica falsa y sesgos de comunicación:** uso de elementos que buscan distorsionar la información y dificultar la comprensión clara y precisa de la información científica, mediante la presentación errónea

o distorsionada de la información, la exposición de razonamientos incorrectos o inválidos, y el uso de analogías falsas o ilógicas que predisponen e influyen en la forma en que se percibe y se interpreta la información, a menudo de manera inconsciente, para llegar a conclusiones erróneas.

ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN DE FAKE NEWS SOBRE VACUNAS

Ante estas tácticas debemos establecer una estrategia y unas medidas para lograr detectar noticias falsas relacionadas con las vacunas y con la ciencia en general. Esta sistematización nos llevará a identificarlas y así, posteriormente, poder contrarrestar su impacto:

- Determinar si son fuentes de confianza: analizar la sección «Acerca de» (*About*) del sitio. Aquí encontraremos datos importantes acerca del equipo de trabajo, la financiación, la dirección donde funciona el medio, el contacto y otras características que son verificables en los medios de confianza. En aquellos sitios creados específicamente para difundir contenido falso, esta sección generalmente no existe, está incompleta o no será cotejable. La ortografía, las referencias y los vínculos también son detalles que nos darán pistas sobre el lugar que estamos consultando.
- Comprobar enlaces y citas: verificar las fuentes que contiene la noticia. Si los vínculos que se indican como fuente no funcionan o redirigen a páginas que no están relacionadas con lo referido nos indicaría que el artículo es sospechoso y no debería compartirse. Para ello, sería una buena opción buscar las citas mencionadas en nuestro buscador habitual para comprobar que realmente hayan sido declaraciones de las personas a quienes se les atribuyen.
- Desconfiar de sitios similares a otros conocidos y contrastados: una estrategia de muchos portales de Internet que difunden noticias falsas es utilizar un vínculo o entorno visual bastante similar a otros reconocidos. Esta práctica lleva a la confusión al lector y a que este sea proclive a difundir datos falsos.
- Consultar fuentes: sería útil determinar el origen o la relación con el mismo de quien provee la información, y distinguir si no forma parte de un medio con acceso a ella.
- Búsqueda de imágenes: una plataforma de contenido engañoso hace uso de fotos fuera de contexto o que no se corresponden con las originales.

Solo con buscar esas imágenes en nuestro buscador habitual se puede fácilmente desestimar una información que es presentada como cierta.

Podemos encontrar información falsa de manera generalizada en nuestro entorno de Internet y redes, pero convendría analizar las raíces de la desinformación, también, en el ámbito individual. Al fin y al cabo, es en los individuos donde se encuentra la audiencia de dicha desinformación, que va más allá del déficit de conocimiento científico y aún la (in)capacidad de reconocer la desinformación, las motivaciones para reconocer o no la información inexacta, así como el papel de la emoción que se usa en las informaciones falsas. Todo ello sin olvidar el propio sistema de recompensa en las redes sociales que genera un círculo vicioso en el cual, cuanto más divulgas y compartes, sea falso o no, mayor retorno se obtiene en forma de respuesta y de aceptación en las redes¹⁰.

ESTRATEGIAS Y CONSEJOS PARA ACTUAR CON PACIENTES QUE NIEGAN O DUDAN DE LA VACUNACIÓN

Dentro de las estrategias para abordar a quienes niegan la ciencia de las vacunas en la práctica clínica, tendríamos que distinguir entre negación y duda o reticencia a la vacunación. Una información negacionista nos requerirá más tiempo y un enfoque más estructurado para poder desmontar las afirmaciones específicas de las noticias falsas. En estos casos, es importante ser realista sobre la posibilidad de cambiar una opinión firmemente establecida, por lo que el objetivo podría estar mejor enfocado en sembrar dudas acerca de la información y ofrecer fuentes de información confiables para que el paciente las consulte por su cuenta, manteniendo abierta la línea de diálogo en todo momento para poder abordar las cuestiones que generen dudas o dificultad de comprensión. Las personas que se niegan a vacunarse suelen tener una o dos preocupaciones principales; en este sentido, sería clave identificarlas para poder centrar la conversación en ellas.

En cambio, la duda o la reticencia a la vacunación nos lleva a un enfoque más exploratorio, que debería estar centrado en comprender y conocer los argumentos, las incertidumbres y las posiciones del paciente para poder resolver sus dudas, con paciencia y evidencia, siguiendo un esquema sistemático de «pregunta, escucha e informa».

Algunos consejos para tratar a quienes niegan o dudan sobre las recomendaciones de vacunación son:

- No convertir la sesión en una descarga de conocimientos. Abrumar al paciente con información, por muy cierta, relevante y basada en la evidencia científica que sea, rara vez es útil. Volcar información de forma unidireccional tiene el peligro de terminar planteando inquietudes que no preocupaban al paciente o en las que no había reparado previamente.
- En la tentación de llevar a cabo una comunicación en la que mostremos conocimiento y autoridad, no se recomienda dedicar tiempo a refutar mitos, ya que esta conducta no cambia la actitud hacia la inmunización y la persona que duda o niega puede que recuerde posteriormente más los mitos que la información correcta.
- La minientrevista motivacional se propone como una estrategia más útil para comprender mejor las inquietudes y orientar al paciente hacia la aceptación. Existen métodos de capacitación para la formación en esta técnica, como el de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹¹.

La realidad es que no hay evidencia sólida para recomendar ninguna intervención específica al abordar la reticencia o el rechazo vacunal. La literatura revisada muestra que pocos estudios han dirigido sus intervenciones específicamente a individuos identificados como reticentes. Sin embargo, sí se reconoce y parece que las intervenciones puramente informativas obtienen resultados variados, mientras que las estrategias que combinan información con diálogo, construcción de confianza y abordaje de preocupaciones específicas resultan más prometedoras. Añadir diálogo a la labor informativa supone un enfoque personalizado e individual, con carácter eminentemente empático y basado en habilidades de comunicación (Fig. 3) que transmitan la mejor evidencia disponible, con énfasis, durante toda la intervención, en la construcción de confianza¹².

Podríamos simplificar un esquema para acometer una actuación de cara a comunicar o desmontar noticias falsas sobre vacunación en la consulta basado en los siguientes puntos:

- Preparación y establecimiento de un ambiente de confianza:
 - Partir de una declaración inicial sobre la intención de diálogo y de búsqueda de la mejor recomendación en términos de salud para la persona, con reconocimiento del papel del profesional de la salud como asesor de confianza, estableciendo que los trabajadores de la salud son los asesores e influenciadores más confiables en las decisiones de vacunación.

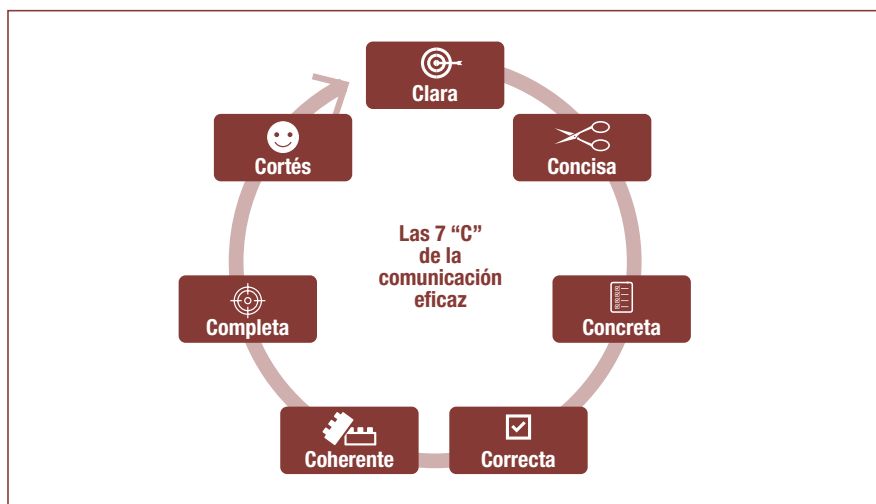


Figura 3. Los siete principios de la comunicación eficaz.

- Crear un ambiente de diálogo abierto fomentando la comunicación y permitir que el paciente exprese sus dudas y creencias sin que exista un juicio de valor. La clave es que las intervenciones más efectivas suelen estar basadas en el diálogo.
- Identificación y comprensión de las creencias del paciente:
 - Mantener una escucha activa, escuchar atentamente las preocupaciones específicas del paciente sobre la vacunación y las noticias falsas.
 - Identificar las fuentes de información, preguntando dónde ha obtenido la información que le genera dudas, ayuda a comprender el tipo de noticias falsas al que ha estado expuesto.
 - Explorar los determinantes de la duda, que puede estar causada por influencias individuales, grupales y contextuales, así como por antecedentes personales, familiares o cercanos de problemas específicos con las vacunas. Comprender estos factores es crucial para abordar la raíz de la duda.
- Presentación de información precisa y desmontar noticias falsas:
 - Proporcionar información basada en la evidencia: ofrecer información clara, concisa y basada en la evidencia científica para contrarrestar las afirmaciones de las noticias falsas.
 - Adaptar el mensaje al paciente: los mensajes deben ser adaptados al grupo objetivo. Un enfoque único para todos es poco probable que funcione.

- Reconocer la complejidad de la decisión: la decisión de vacunarse es compleja y puede involucrar factores emocionales, culturales, sociales, espirituales o políticos, más allá de la simple falta de conocimiento.
- Evitar un enfoque de «déficit de conocimiento» simplista: asumir que solo existe falta de información puede hacer ineficaz la intervención.
- Tener cuidado con la comunicación: algunas comunicaciones pueden incluso reforzar la reticencia. Un mensaje que abogue demasiado por la vacunación podría ser contraproducente en personas que previamente tengan dudas.
- Utilizar un lenguaje claro y sencillo: evitar el uso de jerga médica y de tecnicismos que puedan confundir al paciente, adaptar la forma del mensaje al receptor.
- Enfocarse en los beneficios de la vacunación: destacar los beneficios para la salud individual y comunitaria, sin perder la referencia de conectar con el riesgo de la carga de enfermedad que se quiere evitar.
- Abordar los riesgos de manera proporcional: informar sobre los raros riesgos de las vacunas en comparación con las complicaciones significativas de las enfermedades prevenibles por la vacunación (relación riesgo-beneficio).
- Si es necesario, referirse a fuentes de información confiables: mencionar organizaciones como la OMS, sociedades científicas referentes en vacunación o instituciones de salud pública como fuentes de información veraz.
- Estrategias de comunicación y persuasión (con cautela):
 - Estilo de discusión más firme y presuntivo: los estudios sugieren que adoptar este estilo por parte de los proveedores podría ser más efectivo para mejorar la aceptación de la vacuna. Sin embargo, esto debe hacerse con asertividad, sensibilidad y respeto.
 - Considerar el uso de modelos teóricos: puede proporcionar un marco para el desarrollo de intervenciones, aunque pocos estudios lo han utilizado de forma específica.
 - Participación de la comunidad y de líderes de opinión (quedaría implícito en el contexto de la consulta individual): las fuentes deben hablar de compromiso comunitario en general, aunque en la consulta individual se puede, si es pertinente, mencionar la opinión de expertos y la evidencia del consenso científico.

- Seguimiento y evaluación:
 - Estar preparado para diferentes reacciones: no todos los pacientes cambiarán de opinión inmediatamente.
 - Ofrecer recursos adicionales y mantener la puerta abierta al diálogo: proporcionar folletos informativos o enlaces a fuentes confiables, y ofrecerse a seguir conversando en futuras consultas.
 - Documentar la conversación: registrar las preocupaciones del paciente y la información proporcionada.

COMBATIR LAS *FAKE NEWS* EN VACUNAS

Como se ha comentado, compartir noticias falsas forma parte de un patrón individual de respuesta que se amplifica por las plataformas de redes sociales, y queda establecido que compartir noticias falsas no es solo una consecuencia inevitable de los hábitos de los usuarios, sino que las redes sociales podrían reestructurarse para fomentar hábitos que permitan compartir información veraz. Existe el planteamiento de llevar a cabo propuestas para reducir la difusión de información falsa, con un enfoque dirigido a cambiar las estructuras de las plataformas para fomentar hábitos de compartir información veraz y reducir la difusión de *fake news*; medidas para reestructurar los sistemas de recompensa en redes sociales para priorizar la precisión en lugar de la popularidad, procedimientos que introduzcan fricciones u obstáculos en el proceso de compartir, así como botones adicionales para verificar o saltar contenido, o que no prioricen el contenido no verificado mediante algoritmos y moderación⁷.

Globalmente, esta amenaza a la confianza en la vacunación impone una necesidad de investigación para combatir la desinformación, y la creación de una agenda específica de investigación centrada en la comunicación científica de calidad y contrarrestar las *fake news*, estableciendo estrategias de comunicación que vayan más allá de la simple difusión de datos científicos. Es importante construir confianza y establecer una comunicación bidireccional con las distintas poblaciones, reconociendo las posibles audiencias desatendidas en las que adaptar los mensajes a los valores y las identidades de los diferentes grupos. El abordaje de estos mensajes y de la desinformación debe encararse de manera proactiva y con evidencia científica, sin olvidar poner énfasis en la necesidad de un enfoque multidisciplinario que involucre a científicos, comunicadores, responsables políticos y plataformas de redes sociales. El futuro de la investigación en este campo tendría que sistematizarse

en la promoción de unos sistemas de información que consigan una mayor comprensión y aceptación de la ciencia en un entorno mediático saturado de información, contemplando los entornos mediáticos emergentes^{13,14}.

BIBLIOGRAFÍA

1. ¿Qué son las fake news? Guía para combatir la desinformación en la era de posverdad. Federación Internacional de Periodistas. Fed AmLat. Disponible en: https://www.ifj.org/fileadmin/user_upload/Fake_News_-_FIP_AmLat.pdf.
2. Oxford languages. Word of the year 2016. Disponible en: <https://languages.oup.com/word-of-the-year/2016/>.
3. Correas M, Kenneally E. Fake news. Bulos que cambiaron el curso de la historia. Madrid: Titilante; 2019.
4. Milán M, Casado A. La comunidad científica ante la desinformación. Guía de actuación para contrastar la información científica. Unidad de Cultura Científica (UCC+i) de la Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación del Vicerrectorado de Investigación y Transferencia. Universidad Complutense de Madrid. Disponible en: <https://www.ucm.es/otri/file/guía-de-actuación-para-contrastar-la-información-científica-1>.
5. Vosoughi S, Roy D, Aral S. The spread of true and false news online. *Massachusetts Institute of Technology. Science*. 2018;359:1146-51.
6. Pennycook G, Epstein Z, Mosleh M, Arechar AA, Eckles D, Rand DG. Shifting attention to accuracy can reduce misinformation online. *Nature*. 2021;592:590-5.
7. Ceylan G, Anderson IA, Wood W. Sharing of misinformation is habitual, not just lazy or biased. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;120:e2216614120.
8. Domínguez A, Astray J, Castilla J, Godoy P, Tuells J, Barrabeig I. Falsas creencias sobre las vacunas. *Aten Primaria*. 2019;51:40-6.
9. MacDonald NE. Fake news and science denial attacks on vaccines. What can you do? *Can Commun Dis Rep*. 2020;46:432-5.
10. Scheufele DA, Krause NM. Science audiences, misinformation, and fake news. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116:7662-9.
11. World Health Organization. Improving vaccination demand and addressing hesitancy. Geneva: WHO; 2019. Disponible en: <https://etcz88s6q2g.exactdn.com/wp-content/uploads/2020/12/Improving-vaccination-demand-and-addressing-hesitancy.pdf>.
12. Gagneur A. Motivational interviewing: a powerful tool to address vaccine hesitancy. *Can Commun Dis Rep*. 2020;46:93-7.
13. Bianchi FP, Tafuri S. Spreading of misinformation on mass media and digital platforms regarding vaccines. A systematic scoping review on stakeholders, policymakers, and sentiments/behavior of Italian consumers. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19:2259398.
14. Zimmerman T, Shiroma K, Fleischmann KR, Xie B, Jia C, Verma N, et al. Misinformation and COVID-19 vaccine hesitancy. *Vaccine*. 2023;41:136-44.

¿Qué es la reticencia vacunal y cómo afrontarla?

INTRODUCCIÓN

La historia de las vacunas es una historia de éxito; en un artículo reciente, se ha estimado que desde 1974 la inmunización ha evitado 154 millones de muertes en todo el mundo (146 millones en niños menores de 5 años y 101 millones en menores de 1 año)¹. Por ello, la vacunación es considerada una de las medidas de salud pública más exitosas de los últimos dos siglos. Sin embargo, a pesar de este éxito, en los últimos años se ha observado una disminución global de las coberturas vacunales mundiales, generando en ocasiones dudas sobre su utilidad o beneficio. Para comprender este fenómeno, se ha acuñado un nuevo concepto: la reticencia vacunal.

RETICENCIA VACUNAL

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la reticencia vacunal como el retraso en la aceptación o en el rechazo de las vacunas, incluso disponiendo de servicios de vacunación². Este fenómeno es dinámico, complejo y multifactorial, y variable en función de elementos como la ubicación geográfica, el momento de tiempo o el tipo de vacuna en cuestión.

El *continuum* vacunal se define como el espectro de decisiones individuales relacionadas con la aceptación o el rechazo de las vacunas. Se calcula que la proporción de personas en dicho *continuum* seguiría una distribución similar a la siguiente³:

1. Aceptación completa de todo tipo de vacunación (30–40%).
2. Aceptación de la vacunación, pero con algunas dudas (25–35%).
3. Aceptación de la vacunación, pero con reticencias (20–30%).
4. Rechazo de la vacunación por retraso o selección (2–27%).
5. Rechazo completo de todo tipo de vacunación (2%).

La reticencia vacunal abarcaría el espectro de individuos situados entre la aceptación total y el rechazo completo de la vacunación. Las políticas sanitarias y las intervenciones de los profesionales de la salud deben orientarse a fomentar el desplazamiento de la intención vacunal hacia la aceptación completa.

DETERMINANTES DE LA RETICENCIA VACUNAL

Como se ha mencionado, la reticencia vacunal es un fenómeno complejo influenciado por diversos factores que pueden evolucionar con el tiempo. Estos factores, además, pueden interactuar, lo que hace aún más complejas las decisiones relacionadas con la vacunación. Para sistematizar los componentes que modulan la reticencia se han propuesto diferentes modelos de determinantes, entre los que destacan tres:

- El modelo de las 3 C es el más referenciado, adoptado por la OMS, y establece tres ejes principales para definir los factores relacionados con la reticencia vacunal²:
 - Complacencia: entendida como la percepción del riesgo individual o colectivo de adquirir o desarrollar enfermedades inmunoprevenibles y de la necesidad de evitarlas mediante el uso de vacunas. Incluye la existencia de otras prioridades diferentes de las vacunas en relación a la salud o la vida.
 - Confianza: incluye la certidumbre en relación a las vacunas, el sistema de administración o las autoridades sanitarias.
 - Conveniencia: representa el conjunto de barreras de accesibilidad geográfica, disponibilidad, capacidad de financiar las vacunas o aceptación de los servicios.
- El modelo de las 5 A es una evolución del modelo de la OMS⁴ e incluye los siguientes conceptos:

- Acceso (*Access*): capacidad de los individuos de acceder a las vacunas recomendadas o ser accedidos por el sistema sanitario para su recepción.
 - Asequibilidad (*Affordability*): habilidad de los individuos de permitirse recibir una vacuna, tanto en términos económicos como no económicos.
 - Conciencia (*Awareness*): grado en que los individuos conocen la necesidad y la disponibilidad para recibir las vacunas recomendadas.
 - Aceptación (*Acceptance*): espectro en que los individuos aceptan, cuestionan o rechazan la vacunación.
 - Activación (*Activation*): intensidad con que los individuos son empujados a la aceptación de las vacunas.
- El modelo de las 7 C, desarrollado más recientemente con la intención de ponderar los elementos que influyen en la aceptación de las vacunas frente a la COVID-19, se separa de los modelos anteriores haciendo referencia a los siguientes siete elementos⁵:
 - Confianza (*Confidence*).
 - Complacencia (*Complacency*).
 - Restricciones (*Constraints*).
 - Cálculo (*Calculation*).
 - Responsabilidad colectiva (*Collective responsibility*).
 - Cumplimiento (*Compliance*).
 - Conspiración (*Conspiracy*).

De los tres, el modelo de las 3 C ha sido el más empleado por vacunólogos y profesionales de la salud pública para comprender los factores que llevan a las personas a posponer o rechazar la vacunación. Basándose en este modelo, el Grupo de Trabajo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización (SAGE) de la OMS ha desarrollado un modelo más amplio de determinantes de la reticencia vacunal, que incluye los siguientes componentes⁶:

- Influencias del contexto: factores políticos, culturales, económicos, medioambientales, sociales, históricos e institucionales. De todos ellos, el factor más identificado en la literatura son las teorías «conspiranoicas», según las cuales las vacunas son elementos introducidos por los gobiernos mundiales, las farmacéuticas o los propios países para servir

a un conjunto de intereses políticos, económicos o eugenésicos. El fatalismo religioso, la exposición a medios de comunicación con mensajes negativos en relación a la inmunización y la percepción de que las vacunas (y su teórica imposición) atentan contra los derechos humanos, son algunos de los factores determinantes de la influencia del contexto.

- Influencias individuales y grupales: incluyen las percepciones que tienen el individuo y el grupo en relación a las vacunas. La percepción de que las vacunas no son seguras es el elemento más destacado dentro de esta categoría. La falta de información y de conocimiento sobre la efectividad vacunal o sobre la enfermedad a prevenir, la percepción de un bajo riesgo de adquirir la infección o de un alto riesgo de desarrollar efectos adversos posteriores a la vacunación, la percepción de máxima salud por parte de los individuos, las dudas sobre los sistemas sanitarios encargados de la vacunación y la presión social son otros de los componentes de este apartado.
- Características particulares de la vacunación o de las vacunas: en este caso, las dudas sobre la vía de administración, el coste económico, la disponibilidad de las vacunas, el tiempo necesario para su administración o la falta de recomendación o la inconsistencia de esta por parte de las autoridades sanitarias, son algunos de los elementos que forman parte de este apartado.

El Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) realizó una revisión sistemática de los factores relacionados con la reticencia vacunal, destacando las influencias grupales o individuales como el componente más frecuentemente reportado⁷. De estos, las dudas sobre la seguridad vacunal fueron el determinante más citado (31 veces) (Fig. 1).

ABORDAJE DE LA RETICENCIA VACUNAL: APROXIMACIÓN INDIVIDUAL Y COLECTIVA

No existe una estrategia única capaz de abordar la totalidad del espectro de la reticencia vacunal. En función de la posición del individuo o la comunidad, el ECDC ha diseñado una matriz que permite identificar qué elementos pueden ayudar a mitigar la reticencia en función de su componente más prevalente (Fig. 2). Es fundamental que el objetivo de cada medida sea coherente con el nivel de reticencia.

Se identifican tres aproximaciones que pueden ayudar a manejar la reticencia:

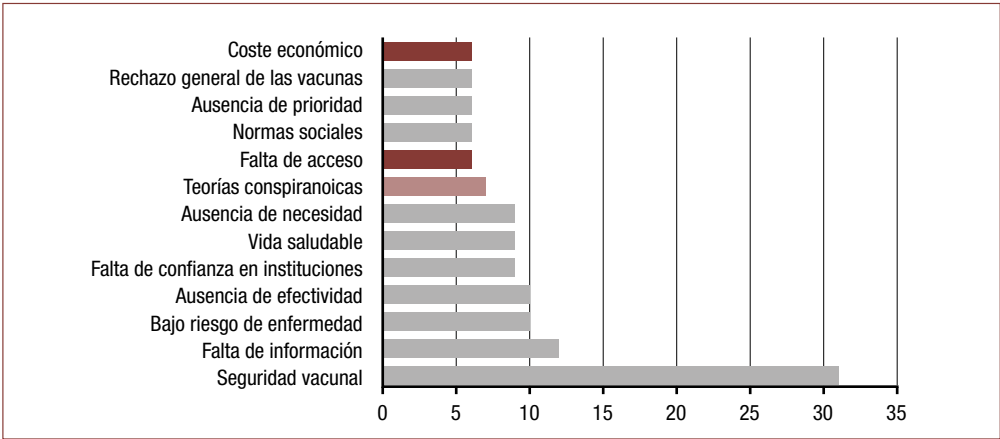


Figura 1. Determinantes de la reticencia vacunal según componente y número de veces reportado. (Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control⁷.)



Figura 2. Matriz de los determinantes de la reticencia vacunal y las intervenciones para su control. (Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control⁷.)

- Entender las causas de raíz: en este apartado se hace mención a poder identificar de forma adecuada cuál es el componente de la reticencia que mueve al individuo o a la población a evitar la vacunación. Para lograrlo, se propone la realización de entrevistas con grupos focales y la monitorización de los medios de comunicación y las redes sociales⁸. La utilización de múltiples canales de comunicación y redes sociales que puede ayudar a visibilizar el problema en diferentes frentes, así como el diálogo facilitado y supervisado por líderes comunitarios (culturales, religiosos, políticos o espirituales), son otros elementos incluidos en esta aproximación.
- Establecer intervenciones relacionadas con las causas principales: es importante desarrollar intervenciones orientadas a aquello que genera la inquietud en la población. El uso de intervenciones genéricas no suele ser eficaz para abordar la reticencia. Por ello, se recomienda diseñar intervenciones dirigidas específicamente a poblaciones particulares, en lugar de un enfoque universal. La priorización de grupos vulnerables, así como la implicación de las comunidades en la identificación y el manejo de la reticencia vacunal, pueden ayudar. Los vídeos educativos, las charlas impartidas por profesionales sanitarios, la implementación de equipos móviles de vacunación, el uso de páginas web informativas para pacientes (por ejemplo, <https://www.ncirs.org.au/>) y la utilización de cuestionarios en línea pueden contribuir a incrementar las coberturas vacunales⁹.
- Adoptar instrumentos de comunicación efectiva: es ampliamente reconocido el papel fundamental de los profesionales sanitarios en la mitigación de la reticencia vacunal. Por ello, se recomienda la formación de los profesionales sanitarios en técnicas de comunicación efectiva, el uso del diálogo abierto, la participación en foros comunitarios para aportar datos y evidencia científica que ayude a minimizar los falsos conocimientos y percepciones de la población, y orientar la comunicación a los elementos indicados por los grupos reticentes. Los profesionales sanitarios también pueden tener dudas e incertidumbres en relación con las vacunas, por lo que establecer y priorizar actividades formativas para disipar estas situaciones ayuda a manejar la reticencia vacunal. De hecho, un estudio realizado por Gómez y Godoy¹⁰ identificó un 33% de reticencia vacunal y un 12% de rechazo en estudiantes de ciencias de la salud y profesores universitarios de medicina y enfermería. Ser mujer (*odds ratio* ajustada [ORA]: 1,9; intervalo de confianza del 95%

[IC95%]: 1,2-3,1) y poseer titulación de enfermería (ORa: 2,1; IC95%: 1,3-3,4) fueron las variables más intensamente asociadas con la reticencia vacunal. Las vacunas más rechazadas fueron la de la gripe, la de la COVID-19 y la del virus del papiloma humano (VPH), siendo los motivos principales de rechazo la percepción de que no son necesarias, seguras o efectivas.

A PROPÓSITO DE UNA SITUACIÓN: VACUNA FRENTE AL VPH Y RETICENCIA VACUNAL

De todas las vacunas incorporadas a los programas de inmunización en los últimos 30 años, la vacuna frente al VPH ha sido una de las que más se ha visto envuelta en crisis internacionales, entre las que destacan las de Dinamarca y Japón en 2013, la de Colombia en 2014 y la de Irlanda en 2016-2017.

En Dinamarca, la vacunación contra el VPH para chicas adolescentes se inició en 2009. En el año 2012, las coberturas vacunales con una dosis de la vacuna del VPH superaban el 90%. En 2013, los medios de comunicación daneses se hicieron eco de una serie de posibles reacciones adversas poco frecuentes en adolescentes vacunadas contra el VPH: el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS, *postural orthostatic tachycardia syndrome*)¹¹. Este síndrome, que supuestamente aparecía tras la administración de la vacuna, se manifestaba como un trastorno del sistema nervioso con síntomas como mareos, palpitaciones y fatiga al ponerse de pie. En consecuencia, las coberturas vacunales disminuyeron, y los marcadores indirectos de la preocupación social, como el número de búsquedas en Internet sobre posibles efectos adversos posvacunales, aumentaron.

En marzo de 2015, la televisión danesa emitió un documental titulado «Las chicas vacunadas — enfermas y abandonadas», en el que varias adolescentes relataban la aparición de supuestos efectos adversos tras la administración de la vacuna contra el VPH y su percepción de abandono por parte de las autoridades sanitarias. Este documental fue ampliamente difundido y aceptado, lo que llevó a la creación de una asociación de pacientes afectadas por POTS en Dinamarca en agosto de 2015. Tal clima de dudas en torno a la vacunación generó una caída de las coberturas vacunales hasta el 44%.

En 2015, la alerta de seguridad sobre el POTS fue evaluada por la Agencia Europea de Medicamentos y la OMS, que determinaron la ausencia de

relación causal entre la vacunación y dicho síndrome¹². A pesar de esta información, las coberturas se mantuvieron bajas, lo que impulsó a diversas organizaciones danesas a iniciar campañas para mejorar la formación y la comunicación con las familias sobre los beneficios y los riesgos reales de las vacunas contra el VPH. Entre las actividades desarrolladas destaca la creación de una línea telefónica para la resolución de consultas y el lanzamiento de una campaña informativa dirigida a la población¹³. Actualmente, las coberturas vacunales se han recuperado, demostrando que incluso un programa de vacunación previamente exitoso es vulnerable a la reticencia vacunal.

CONCLUSIONES

La reticencia vacunal se presenta como un fenómeno inherentemente cambiante, complejo y multifactorial, que desafía soluciones simplistas. Como expertos, reconocemos que no existe una fórmula mágica para contrarrestarla; en su lugar, debemos priorizar la comprensión profunda de la raíz del fenómeno a través de la investigación cualitativa y cuantitativa. Solo así podremos diseñar y establecer intervenciones relacionadas con las causas principales específicas para cada contexto y grupo poblacional. Esto implica la necesidad imperativa de adoptar instrumentos de comunicación efectiva, fomentando un diálogo que aborde inquietudes genuinas y desmienta la desinformación con evidencia clara y empática. En el centro de estas estrategias, los profesionales sanitarios emergen como un pilar fundamental. Su capacitación en comunicación, su accesibilidad y su rol como fuentes de confianza les convierten en agentes clave para movilizar la aceptación y fortalecer los programas de vacunación. Disponer de múltiples enfoques y adaptarlos continuamente es esencial para orientar y mitigar este persistente desafío de salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shattock AJ, Johnson HC, Sim SY, Carter A, Lambach P, Hutubessy RCW, et al. Contribution of vaccination to improved survival and health: modelling 50 years of the Expanded Programme on Immunization. *Lancet*. 2024;403:2307-16.
2. MacDonald NE; SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33:4161-4.
3. Leask J, Kinnersley P, Jackson C, Cheater F, Bedford H, Rowles G. Communicating with parents about vaccination: a framework for health professionals. *BMC Pediatr*. 2012;12:154.

4. Thomson A, Robinson K, Vallée-Tourangeau G. The 5As: a practical taxonomy for the determinants of vaccine uptake. *Vaccine*. 2016;34:1018-24.
5. Geiger M, Rees F, Lilleholt L, Santana AP, Zettler I, Wilhem O, et al. Measuring the 7Cs of vaccination readiness. *European Journal of Psychological Assessment*. 2022;38:261-9.
6. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DM, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007-2012. *Vaccine*. 2014;32:2150-9.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Let's talk about hesitancy. Stockholm: ECDC; 2016. (Consultado el 18 de junio de 2025.) Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/lets-talk-about-hesitancy-vaccination-guide.pdf>.
8. Larson HJ, Gakidou E, Murray CJL. The vaccine-hesitant moment. *N Engl J Med*. 2022;387:58-65.
9. Leader AE, Burke-Garcia A, Afanaseva D, Cutroneo E, Selvan P, Madden K, et al. Partnering with social media influencers to promote HPV vaccination in diverse communities. *Vaccine*. 2025;53:127085.
10. Gómez S, Godoy P. Reticencia vacunal en profesionales de la salud y estudiantes de ciencias de la salud de los últimos cursos. *Vacunas*. 2024;25:54-63.
11. Hansen PR, Schmidtlaicher M, Brewer NT. Resilience of HPV vaccine uptake in Denmark: decline and recovery. *Vaccine*. 2020;38:1842-8.
12. Suppli CH, Hansen ND, Rasmussen M, Valentiner-Branth P, Krause TG, Mølbak K. Decline in HPV-vaccination uptake in Denmark — the association between HPV-related media coverage and HPV-vaccination. *BMC Public Health*. 2018;18:1360.
13. Soborg B, Jacobsen S. Designing and evaluating an information campaign on HPV vaccination in Denmark. *Eur J Public Health*. 2019;29:82.

Experiencias de valor en el manejo de las reticencias vacunales

LA RETICENCIA VACUNAL

La vacunación es una de las intervenciones más eficaces y coste-efectivas en salud pública. Sin embargo, su éxito depende no solo de la disponibilidad de vacunas seguras y eficaces, sino también de la aceptación por parte de la población. En los últimos años, la reticencia vacunal ha emergido como uno de los principales desafíos para los sistemas sanitarios; la Organización Mundial de la Salud (OMS) la incluyó en 2019 entre las diez amenazas más importantes para la salud mundial, subrayando su impacto potencial en la reemergencia de enfermedades prevenibles.

La reticencia vacunal se manifiesta como un retraso en la aceptación o un rechazo parcial o total de las vacunas, a pesar de disponer de ellas. Este fenómeno es complejo y multifactorial, influido por aspectos individuales, sociales, culturales y contextuales. Entre los factores más comunes se encuentran el miedo a los efectos adversos, la desinformación, la desconfianza en las instituciones sanitarias, las creencias personales o religiosas, y las experiencias previas negativas.

La reticencia vacunal no es binaria; existe un continuo que va desde la aceptación total hasta el rechazo absoluto, pasando por una amplia zona intermedia de dudas, aceptación parcial o retraso selectivo (Fig. 1).

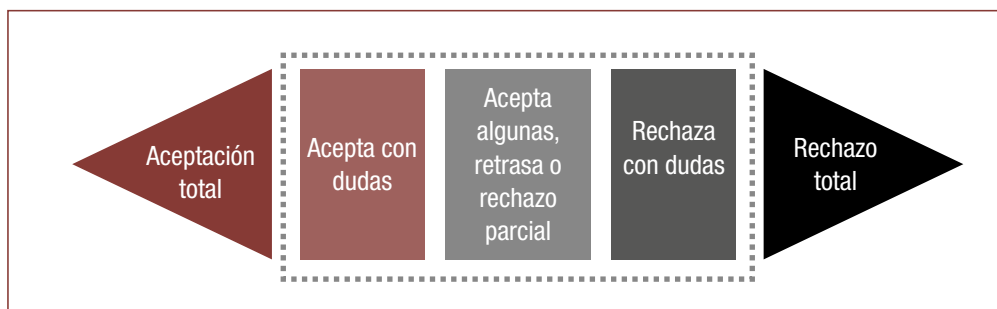


Figura 1. Reticencia vacunal. (Fuente: Porthé V, Peremiquel-Trillas P. Curso online: Cómo comunicar sobre la vacunación frente a VPH. Instituto Catalán de Oncología; 2024.)

Este enfoque permite comprender mejor la diversidad de actitudes y adaptar las estrategias de intervención:

- Aceptación total: personas que confían plenamente en las vacunas y siguen el calendario vacunal recomendado.
- Aceptación con dudas: aceptan vacunarse, pero expresan inquietudes o necesitan más información.
- Indecisión o retraso: postergan la decisión o seleccionan algunas vacunas y rechazan otras.
- Rechazo con dudas: manifiestan oposición, pero están abiertas al diálogo.
- Rechazo total: rechazan todas las vacunas, generalmente por motivos ideológicos o desconfianza profunda.

MODELOS EXPLICATIVOS: 3C, 5C Y 7C

Para analizar las causas de la reticencia, la OMS y su Grupo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización propusieron el modelo 3C (Fig. 2):

- Confianza: en la seguridad y la eficacia de las vacunas, en los profesionales sanitarios y en el sistema de salud.
- Complacencia: percepción de que la enfermedad prevenible no representa un riesgo relevante.
- Conveniencia: accesibilidad, disponibilidad y facilidad para recibir la vacuna.

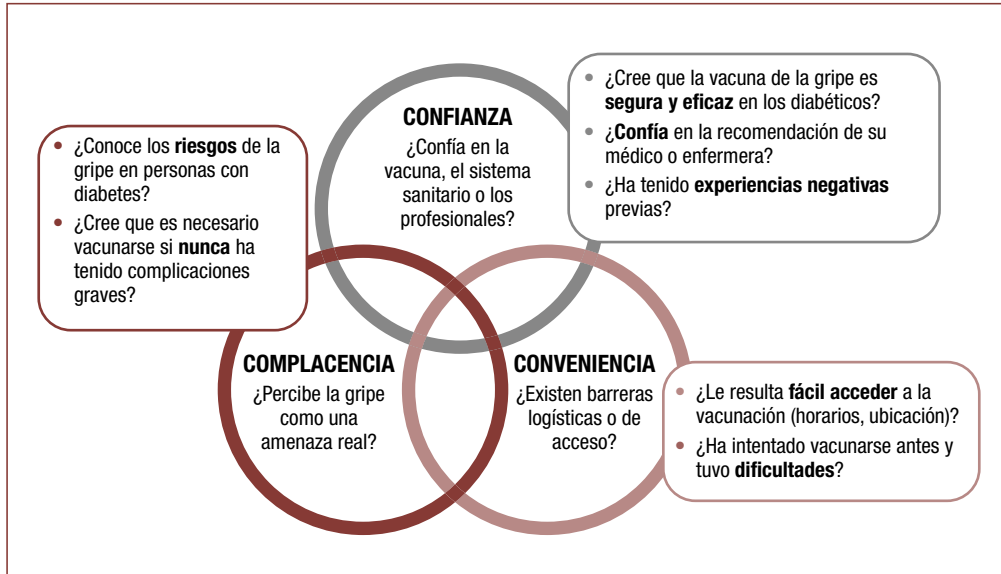


Figura 2. Reticencia vacunal.

Posteriormente se amplió al modelo 5C, incorporando:

- Cálculo: tendencia a buscar información y evaluar los riesgos y los beneficios.
- Responsabilidad colectiva: disposición a vacunarse para proteger a los demás.

Estos modelos permiten identificar barreras específicas y diseñar intervenciones más precisas, tanto en el plano individual como en el comunitario.

Más recientemente, algunos autores han propuesto el modelo 7C, que añade dos factores más para capturar mejor la complejidad del comportamiento vacunal:

- Restricciones (*Constraints*): barreras prácticas o psicológicas que dificultan la vacunación, como el estrés, la falta de tiempo o la sobrecarga cognitiva.
- Normas sociales (*Compliance*): influencia de las normas sociales percibidas, es decir, tendencia a seguir lo que hacen o recomiendan los demás.

Este último modelo permite una comprensión más matizada de la reticencia vacunal, especialmente útil en contextos donde las decisiones están influenciadas por dinámicas sociales, emocionales o estructurales.

Aunque se ha avanzado mucho en la identificación de las causas de la reticencia, el verdadero reto actual es cómo abordarla desde la práctica clínica y comunitaria. En este capítulo se presentan experiencias de valor para fomentar la aceptación vacunal en el ámbito de la consulta, lo que implica transformar cada encuentro clínico en una oportunidad para generar confianza mediante la escucha activa, la empatía y la personalización del mensaje.

EXPERIENCIAS DE VALOR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

El concepto «experiencias de valor» en salud hace referencia a aquellas interacciones del paciente y el sistema sanitario que generan un impacto positivo y significativo en su bienestar, más allá de los resultados clínicos objetivos. En el contexto de la vacunación, estas experiencias son especialmente relevantes cuando se trata de personas con dudas o reticencias, ya que pueden marcar la diferencia entre el rechazo y la aceptación.

La consulta como espacio privilegiado

La consulta clínica es uno de los escenarios más potentes para generar experiencias de valor. Cada interacción es una oportunidad para generar estas experiencias, y las claves son:

- Escucha activa: permitir que el paciente exprese sus preocupaciones sin juicios.
- Empatía: validar sus emociones y mostrar comprensión.
- Comunicación clara: explicar los riesgos y los beneficios de manera sencilla y honesta.
- Participación: involucrar al paciente en la decisión, respetando su autonomía.
- Seguimiento: resolver dudas en futuras visitas.

Cuando el profesional sanitario se posiciona como un referente confiable, empático y accesible, aumenta la probabilidad de aceptación vacunal, incluso si inicialmente había dudas.

Caso clínico: Carlos, paciente con diabetes mellitus tipo 2

Carlos, de 52 años, acude a su revisión sistemática programada en noviembre. Tiene diabetes *mellitus* tipo 2 bien controlada. Al revisar su historia clínica, se detecta que no ha recibido la vacuna de la gripe. Ante esta situación, el profesional puede optar por diferentes estrategias comunicativas, según el nivel de reticencia que perciba, las causas identificadas y las características del paciente.

En un primer intento, se utiliza una comunicación presuntiva: «Carlos, hoy, además de revisar su diabetes, le pondremos la vacuna de la gripe, que está especialmente recomendada para personas como usted. ¿Le parece bien?»". Si Carlos muestra dudas, se puede pasar a una entrevista motivacional, explorando sus razones, miedos y ambivalencias. En caso de que exprese creencias erróneas (p. ej., «la vacuna da gripe», «no sirve de mucho»), se puede aplicar una entrevista empática refutacional, que combina la validación emocional con la corrección respetuosa de mitos, utilizando datos claros y ejemplos comprensibles.

Este enfoque escalonado permite adaptar la intervención al perfil del paciente, sin imponer, pero sin renunciar a la recomendación profesional. La clave está en acompañar, no en convencer.

Más allá de la información: generar confianza

La recomendación del profesional sanitario es uno de los factores más influyentes en la decisión de vacunarse. Sin embargo, la forma de transmitir esa recomendación es tan importante como el contenido. No basta con ofrecer datos o argumentos científicos, sino que es necesario crear un entorno de confianza, lo que implica:

- Utilizar un lenguaje claro y accesible: evitar tecnicismos innecesarios y adaptar el mensaje al nivel de comprensión del paciente.
- Actitud empática: mostrar interés por las preocupaciones del paciente, sin minimizar sus miedos ni ridiculizar sus creencias.
- Disponibilidad para el diálogo: permitir que el paciente exprese sus dudas, incluso si parecen infundadas, y responder con paciencia y respeto.
- Coherencia profesional: transmitir seguridad y convicción en la recomendación, sin caer en la imposición.
- Seguimiento: ofrecer la posibilidad de retomar la conversación en futuras visitas, sin presionar para una decisión inmediata.

Por ejemplo, si un paciente expresa temor a los efectos secundarios, en lugar de responder «eso no pasa nunca» es más eficaz decir: «Entiendo que le preocupe. Algunas personas pueden tener molestias leves, como fiebre o dolor en el brazo, pero en general son pasajeras y mucho menos graves que la enfermedad que se previene con la vacuna».

Además, es útil reconocer la experiencia del paciente: «Usted ha cuidado muy bien su salud con la dieta y el control de la diabetes. Vacunarse también es parte de esa estrategia de protección». Este tipo de mensajes refuerzan la autoestima del paciente y le sitúan como protagonista activo de su salud.

En definitiva, generar confianza no es un acto puntual, sino un proceso relacional que se construye en cada contacto. Las experiencias de valor surgen cuando el paciente percibe que su voz es escuchada y que sus decisiones son respetadas.

Esta aproximación no solo facilita la aceptación vacunal, sino que transforma la consulta en una experiencia de valor, donde el paciente se siente protagonista activo de su salud y la vacunación se convierte en una elección informada y compartida.

Estrategias de abordaje según el nivel de reticencia

La reticencia vacunal no puede abordarse con una única estrategia. Es necesario adaptar el enfoque a las características del paciente, su nivel de duda, sus creencias y su contexto. En este sentido, siguiendo con el caso clínico, se han identificado tres estrategias principales que pueden aplicarse de forma escalonada o combinada: la comunicación presuntiva, la entrevista motivacional y la entrevista empática refutacional.

Comunicación presuntiva

La comunicación presuntiva consiste en presentar la vacunación como una práctica habitual y esperada, del mismo modo que se recomiendan un análisis de sangre o un control de la presión arterial. Se basa en la asunción de que el paciente aceptará la vacuna, lo que transmite seguridad y normalidad.

Caso clínico (Carlos, nivel de reticencia bajo)

«Carlos, todo está bien con su diabetes. Hoy también le pondremos la vacuna de la gripe, que está especialmente recomendada para personas como usted. ¿Le parece bien?»

Este enfoque es especialmente útil en pacientes con baja reticencia o sin antecedentes de rechazo. La clave está en:

- Utilizar un tono natural y positivo.
- No empezar con una pregunta («¿quiere vacunarse?»), sino con una afirmación.
- Facilitar la logística (vacunar en el momento, sin barreras).

Los estudios han demostrado que este tipo de comunicación aumenta significativamente la aceptación vacunal, en especial en pediatría y en la vacunación estacional.

Entrevista motivacional

Cuando el paciente expresa dudas o vacilaciones, la entrevista motivacional permite explorar sus razones, comprender su ambivalencia y acompañarle en su proceso de decisión. Se basa en cuatro principios: expresar empatía, desarrollar discrepancia, evitar la confrontación y reforzar la autoeficacia.

Caso clínico (Carlos, nivel de reticencia moderado)

- *Profesional:* «Carlos, veo que cuida muy bien su salud. ¿Qué opina de ponerse la vacuna de la gripe este año?»
- *Carlos:* «No estoy convencido. El año pasado no me la puse y no me pasó nada.»
- *Profesional:* «Entiendo. ¿Le importaría contarme qué dudas le genera esta vacuna?»

Este enfoque permite:

- Identificar barreras personales.
- Reforzar los valores del paciente («usted se cuida mucho»).
- Acompañar sin presionar.
- Ofrecer información solo cuando el paciente está receptivo.

La entrevista motivacional ha demostrado ser eficaz en múltiples contextos, incluyendo la vacunación frente al virus del papiloma humano, la gripe y la COVID-19.

Entrevista empática refutacional

Cuando el paciente expresa creencias erróneas o ha estado expuesto a desinformación, la entrevista empática refutacional permite combinar la validación emocional con la refutación respetuosa de mitos. No se trata de confrontar, sino de corregir con evidencia, empatía y ejemplos comprensibles.

Caso clínico (Carlos, nivel de reticencia alto):

- *Carlos: «He oído que la vacuna de la gripe puede darte gripe. Y además no sirve de mucho.»*
- *Profesional: «Entiendo que eso le preocupe. Algunas personas lo piensan. Pero, en realidad, la vacuna no contiene virus vivos y no puede causar gripe. Lo que sí hace es preparar su sistema inmunitario para defenderse mejor, y esto es especialmente importante en las personas con diabetes.»*

Este enfoque requiere:

- Escucha activa.
- Validación emocional («entiendo que le preocupe»).
- Refutación basada en evidencia.
- Uso de metáforas o ejemplos («como un entrenamiento para el sistema inmunitario»).

La entrevista empática refutacional ha sido validada en el proyecto europeo JITSUVAX y ha mostrado resultados en la reducción de creencias erróneas.

La reticencia vacunal no se genera ni se resuelve únicamente en el ámbito individual. Está profundamente influida por factores sociales, culturales y estructurales que configuran el entorno donde las personas toman decisiones sobre su salud. Por ello, es fundamental complementar estas estrategias clínicas en la consulta con intervenciones comunitarias que aborden las barreras contextuales y refuercen los facilitadores sociales.

CONCLUSIONES

La reticencia vacunal representa un desafío complejo y dinámico que requiere respuestas adaptadas, empáticas y basadas en la evidencia. No se trata únicamente de combatir la desinformación, sino también de com-

prender las razones que llevan a una persona a dudar, retrasar o rechazar una vacuna, y de acompañarla en su proceso de decisión desde el respeto y la confianza.

Cada contacto en la consulta es una oportunidad para generar una experiencia de valor. Escuchar activamente, validar emociones, ofrecer información clara y reforzar la autonomía del paciente son acciones que, aunque sencillas, tienen un impacto profundo en la aceptación vacunal. La consulta no es solo un espacio clínico: es un escenario privilegiado para transformar la reticencia en confianza.

Los profesionales sanitarios son una de las fuentes más influyentes en la toma de decisiones sobre las vacunas. Por ello, es fundamental que cuenten con formación continua, tanto sobre aspectos técnicos como en habilidades comunicativas, escucha activa y abordaje de la reticencia.

En definitiva, cada experiencia de valor es una oportunidad única para frenar las reticencias y dar paso a la confianza en la vacunación. Apostar por una comunicación centrada en la persona, sensible al contexto y basada en la evidencia, es el camino más sólido para fortalecer la salud individual y colectiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Brewer NT, Hall ME, Malo TL, Gilkey MB, Quinn B, Lathren C. Announcements versus conversations to improve hpv vaccination coverage: a randomized trial. *Pediatrics*. 2017;139:e20161764.
- Dubé E, Gagnon D, MacDonald NE. Vaccine hesitancy educational tools for healthcare providers and trainees: a scoping review. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18:e2104770.
- Gagneur A, Gutnick D, Berthiaume P, Diana A, Rollnick S, Saha P. From vaccine hesitancy to vaccine motivation: a motivational interviewing based approach to vaccine counselling. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20:2391625.
- Holford D, Schmid P, Fasce A, Lewandowsky S. The empathetic refutational interview to tackle vaccine misconceptions: four randomized experiments. *Health Psychol*. 2024;43:426-37.
- Leask J, Kinnersley P, Jackson C, Cheater F, Bedford H, Rowles G. Communicating with parents about vaccination: a framework for health professionals. *BMC Pediatr*. 2012;12:154.
- MacDonald NE; SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33:4161-4.
- Organización Panamericana de la Salud. Comunicación sobre vacunación segura: orientaciones para apoyar al personal de salud. OPS; 2020. Disponible en: <https://campus.paho.org/es/curso/vacunacion-segura>.
- Porthé V, Peremiquel-Trillas P. Curso online: Cómo comunicar sobre la vacunación frente a VPH. Instituto Catalán de Oncología; 2024.

- Salmon DA, Dudley MZ, Glanz JM, Omer SB. Vaccine hesitancy: causes, consequences, and a call to action. *Vaccine*. 2015;33(Suppl 4):D66–71.
- Tuckerman J, Kaufman J, Danchin M. Effective approaches to combat vaccine hesitancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41:e243–5.
- UNICEF. Interpersonal communication for immunization: training for front line workers. New York: UNICEF; 2020. Disponible en: <https://www.unicef.org/eca/media/8576/file/interpersonal-communication-participant.pdf>.
- Vásquez P, Obach A, Cabieses B. Vacilación o indecisión frente a la vacunación. Revisión sistemática de evidencia internacional de literatura cualitativa y mixta. MSD Global Health Equity Catalyst Fund; 2024. Disponible en: <https://repositorio.udd.cl/server/api/core/bitstreams/4a463f01-3159-48c7-8e5a-baeb630957a3/content>.
- World Health Organization. Ten threats to global health in 2019. Geneva: WHO; 2019. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>

Vacuna frente a la COVID-19. Seguridad vacunal y evidencia científica

EL DESARROLLO DE LAS VACUNAS FRENTE A LA COVID-19 Y LA APARICIÓN DE RETICENCIA

Las vacunas frente a la COVID-19 han supuesto un hito en la historia de la vacunología y han sido determinantes en el control de la pandemia causada por el SARS-CoV-2, disminuyendo la morbilidad y la mortalidad asociadas. Además, el desarrollo de una plataforma novedosa como es el ARN mensajero (ARNm) ha abierto las puertas a su uso frente a otros patógenos.

España alcanzó en pocos meses unas coberturas vacunales de más del 90%¹, lo que demostró la confianza de la población en el sistema sanitario y el correcto funcionamiento de este en términos de universalidad. Gracias a ello, en diciembre de 2021 nos enfrentamos a la sexta e intensa ola de COVID-19 con unas tasas de mortalidad que descendieron drásticamente respecto a las anteriores².

Debido a la rapidez con que se desarrollaron y pusieron en el mercado las vacunas contra la COVID-19 fueron apareciendo bulos y mitos relacionados con falsos componentes (microchips, imanes, etc.), y también se expresaban respecto a la baja percepción de seguridad vacunal. Estas son dudas razonables, puesto que no es tarea fácil explicar de forma sencilla a la población cuestiones científicas complejas. El abordaje de la reticencia

vacunal tiene varias vertientes que deben adaptarse a cada situación, como campañas informativas poblacionales si existe una crisis que derive en un riesgo de salud pública. En este capítulo nos centraremos en el día a día de los centros vacunales y nuestras posibles acciones a título individual; repasaremos las falsas creencias más escuchadas a lo largo del tiempo respecto a las vacunas contra la COVID-19 y cómo los profesionales de la salud podemos realizar una entrevista motivacional y argumentar con evidencia científica para que los pacientes puedan moverse de la reticencia hacia la aceptación.

FALSAS CREENCIAS PREDOMINANTES EN 2021-2022

Durante el año 2021 fueron apareciendo las primeras falsas creencias asociadas a las vacunas contra la COVID-19, relacionadas con la seguridad vacunal; de un lado, que esta se hubiera visto comprometida por la rapidez en su desarrollo, y de otro lado, con relación a sus potenciales efectos adversos a corto y largo plazo. Cabe decir que, aun con reticencia vacunal, se alcanzaron coberturas del 90%, lo que demuestra que la reticencia vacunal es un espectro muy amplio que no equivale a una posición antivacunas radical.

GARANTÍAS DE SEGURIDAD EN EL RÁPIDO DESARROLLO DE LAS VACUNAS

Paciente: «No confío en lo rápido que ha salido esa vacuna. ¡A mí no me usarán como conejillo de Indias!»

Profesional: «Tiene las mismas garantías que el resto de las vacunas. ¡Se estudió incluso en más gente! La vacuna es segura, yo ya me la he puesto.

Para el desarrollo habitual de una vacuna es cierto que en general se tardan años (como mínimo entre 2 y 3 años) hasta su autorización. La investigación básica (preclínica y experimentación animal) puede durar años (por ejemplo, las vacunas para la malaria, el dengue, la tuberculosis o el virus de la inmunodeficiencia humana), y una vez se traslada a los ensayos clínicos en humanos, estos duran al menos 1 año (fases I a III). Completadas estas fases, se analizan los datos, y la evaluación por parte de las agencias reguladoras requiere como mínimo 6 meses. Tras su autorización, el proceso de fabricación requiere de 6 a 12 meses para la producción a gran escala.

En una situación de emergencia de salud pública, como ocurrió en la COVID-19, se dieron varias circunstancias que permitieron disponer de una vacuna eficaz y segura en menos de 12 meses³:

- Las fases de experimentación clínica contaron con más participantes de lo habitual (de 30.000 a 50.000 voluntarios, diez veces más de lo normal), lo que permitió acelerar el proceso de identificación de efectos adversos y verificación de la seguridad. Este aspecto es de especial importancia, pues la población creyó que se contó con menos participantes.
- Las fases de investigación experimental y en humanos se solaparon, sin eximir de evaluar los datos por las agencias reguladoras en cada fase. Además, se solaparon las fases I a III tanto en su desarrollo como en su evaluación. Esto fue posible gracias a que se incrementaron los recursos en las propias agencias reguladoras de medicamentos, centrando los esfuerzos en evaluar la evidencia conforme se fue generando.
- Se adaptaron las exigencias burocráticas; por ejemplo, se permitió que los primeros viales estuvieran etiquetados solo en inglés, sin necesidad de traducción para la distribución en cada país, optimizando la logística y evitando retrasos en la disponibilidad de las vacunas.
- Los laboratorios farmacéuticos produjeron vacunas a riesgo, es decir, las fabricaron antes de conocer si serían aprobadas por las agencias reguladoras, para tener lista la distribución en el momento de la autorización.
- Se utilizaron nuevas tecnologías, como el ARNm, que incrementaron el volumen y la velocidad de fabricación (al contrario de otras plataformas, como los huevos de pollo embrionados).

Todos estos factores permitieron que, una vez autorizadas las vacunas, se pudieran utilizar masivamente de manera casi inmediata. La rapidez del proceso fue fruto de la suma del conocimiento científico y la nueva tecnología, pero fundamentalmente de la coordinación, el apoyo político y la financiación. Finalmente, la experiencia en cuanto a distribución y administración de vacunas de nuestro país permitió que todo ese esfuerzo llegara a ser efectivo gracias a las altas coberturas vacunales.

EFFECTOS ADVERSOS GRAVES E INFRECIENTES

Paciente: «Las vacunas causan miocarditis. Conozco gente que ha muerto a causa de la vacuna».

Profesional: «Los efectos adversos graves son muy infrecuentes; en cambio, la infección puede provocar eso que le preocupa. Puede consultar la información en el prospecto, es una fuente fiable y actualizada. ¡No pierda la oportunidad de protegerse!»

A finales del año 2020, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) puso en marcha un plan de vigilancia de seguridad de las vacunas frente a la COVID-19⁴. El esfuerzo de vigilancia poscomercialización ha sido de los más importantes de la historia debido a la gran cantidad de población vacunada, y esto, sumado al gran interés tanto de la población como de la comunidad científica, ha agilizado la identificación de efectos adversos.

La farmacovigilancia se basa en dos pilares: la vigilancia pasiva, mediante notificaciones en plataformas oficiales como <https://www.notificaram.es>, y los estudios observacionales y epidemiológicos *ad hoc*, que utilizan grandes bases de datos poblacionales como BIFAP (<https://www.bifap.org>) para caracterizar riesgos, lo que sería la vigilancia activa. Con toda la información generada, el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) evalúa y analiza si los efectos adversos están relacionados con las vacunas, y emite recomendaciones sobre si hay que seguir estudiando o se debe incluir en la ficha técnica como advertencia.

Según el último informe de farmacovigilancia publicado por la AEMPS⁵, en España se habían administrado en enero de 2023 más de 100 millones de dosis de vacunas frente a la COVID-19 y se habían registrado tan solo 84.650 notificaciones de efectos adversos (por tanto, menos del 1%). Se pueden consultar los datos de los eventos adversos para cada tipo de vacuna, por órgano afectado, edad, sexo, etc., de forma totalmente transparente en la web de la AEMPS. Es importante recalcar que no todos los acontecimientos adversos que se notifican por tener una coincidencia temporal van a ser reacciones adversas causadas por la vacunación, sino que se necesitan estudios epidemiológicos para verificar su relación o causalidad con las vacunas.

Los eventos adversos más frecuentes identificados son equiparables a los observados con otras vacunas: dolor en el sitio de inyección, dolor de cabeza y fiebre. No obstante, las personas con reticencia vacunal prestan especial atención a eventos adversos graves, pero muy infrecuentes, como la miocarditis o el síndrome de trombosis con trombocitopenia. A pesar de su baja frecuencia, se han podido identificar efectos adversos específi-

cos de las vacunas frente a la COVID-19 y caracterizar muy bien a las personas con mayor riesgo de padecerlos.

Miocarditis

Se ha descrito en relación con las vacunas de ARNm (BNT162b2 y mRNA-1273) y en especial con la segunda dosis⁶, siendo más frecuente en varones jóvenes, e incluso se ha estudiado la base fisiopatológica⁷. Se estiman 60 casos por millón de dosis en el estrato de edad de 18 a 25 años. En un estudio de cohortes retrospectivo realizado en los Estados Unidos de América⁸, la tasa de incidencia fue más alta después de la segunda dosis, con 2,17 casos (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,55-3,04) por 100.000 personas-día para mRNA-1273.

Un estudio de series de casos autocontrolado en Inglaterra⁹ investigó el riesgo de miocarditis, pericarditis y arritmias cardíacas tras la vacunación con vacunas basadas en adenovirus (ChAdOx1nCoV-19) y con vacunas basadas en ARNm. Se estimaron dos eventos extra de miocarditis por millón de personas vacunadas con ChAdOx1nCoV-19, uno por millón con BNT162b2 y seis por millón con mRNA-1273 en los 28 días posteriores a la primera dosis. Tras una segunda dosis de mRNA-1273, se estimaron diez eventos extra de miocarditis por millón de vacunados.

En contraste, la infección por SARS-CoV-2 se asoció con un aumento sustancial (hasta 15 veces mayor riesgo) de hospitalización o muerte por miocarditis, pericarditis y arritmia cardíaca¹⁰.

Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré se había descrito como complicación de las vacunas frente a la gripe estacional, con un exceso de entre 1 y 2 casos por millón de dosis. En un estudio de series de casos autocontrolados¹¹ se encontró un mayor riesgo de síndrome de Guillain-Barré después de una prueba positiva de SARS-CoV-2 (incremento del riesgo relativo [IRR]: 33,37; IC95%: 14,21-78,36) en comparación con el riesgo de desarrollarlo tras la vacuna ChAdOx1nCoV-19 en los siguientes 28 días (IRR: 2,04; IC95%: 1,60-2,60)¹¹⁻¹³.

Síndrome de trombosis con trombocitopenia

Otro evento que despertó gran preocupación por su gravedad fue la trombosis con trombocitopenia, pero su rareza es de entre 1 y 8 casos por

millón de personas vacunadas. Aun siendo tan infrecuente, los sistemas de vigilancia fueron capaces de detectar y caracterizar que es más frecuente en mujeres de 30 a 49 años, y se ha descrito en relación con las vacunas basadas en vectores virales, en especial con la primera dosis¹⁴. En contraste, se estima que el 20% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 sufrieron un evento trombótico, con elevada mortalidad en la era prevacunal¹⁵.

TRASLADO DE LOS RESULTADOS DE FARMACOVIGILANCIA

El reto como profesionales sanitarios es poner en perspectiva la incidencia de efectos adversos graves infrecuentes, en comparación con la incidencia de ese mismo efecto adverso causado por la COVID-19. Para ello, se pueden utilizar herramientas de inteligencia artificial generativas para crear infografías y hacerlas más entendibles (Fig. 1).

Si se consultan las fichas técnicas de las vacunas contra la COVID-19, se ve que hay un triángulo negro (que no aparece en todos los medicamentos) con el siguiente mensaje: «Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas». Esta advertencia aparece todavía en todas las vacunas con-

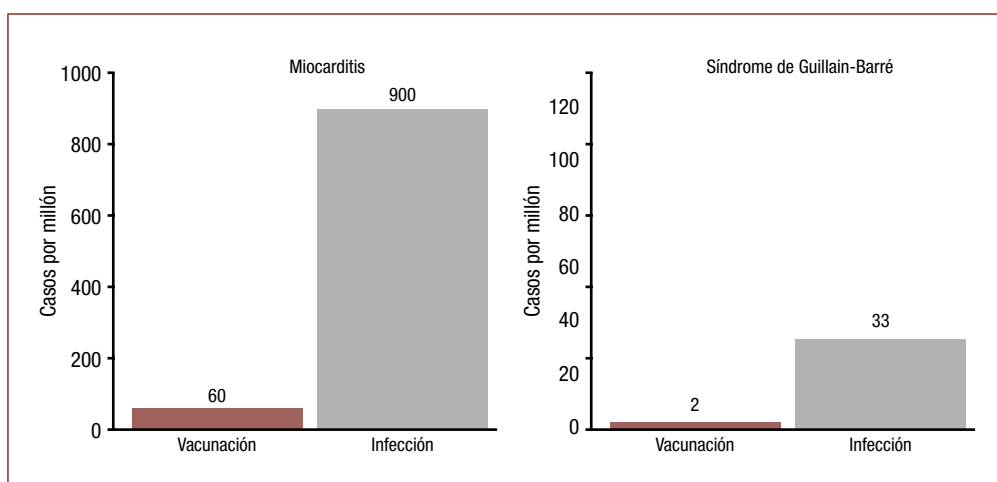


Figura 1. Incidencia estimada de miocarditis y de síndrome de Guillain-Barré tras la vacunación frente a la COVID-19 y en la infección por SARS-CoV-2.

tra la COVID-19 comercializadas en España y es una garantía de seguridad adicional para nuevos eventos adversos que puedan aparecer.

Prueba de que la farmacovigilancia está respondiendo perfectamente a las necesidades es que se ha llegado a relacionar de manera causal la vacunación con vacunas de ARNm frente a la COVID-19 con el sangrado menstrual abundante, lo cual consta en la ficha técnica, aunque con una frecuencia desconocida. Es complejo establecer las tasas de incidencia de un evento adverso poco frecuente (menos de un caso por cada 10.000 vacunados) para cada vacuna, y de igual forma para un evento muy frecuente, como la menstruación abundante. Por este motivo, es de especial relevancia disponer de estudios poblacionales que determinen la incidencia basal de los eventos de interés previa a la introducción de una vacuna¹⁶.

Las últimas novedades del PRAC de la EMA concluyen que no hay relación entre las vacunas contra la COVID-19 y la ausencia de menstruación o el sangrado posmenopáusico.

COVID-19 PERSISTENTE

Grandes estudios colaborativos, como un estudio de cohortes escalonado realizado con poblaciones de cuatro países¹⁷, demuestran que el beneficio de la vacunación va más allá de la prevención de las muertes y de las hospitalizaciones, pues ha quedado bien demostrado que la vacunación previene las secuelas de la infección, como la COVID-19 persistente. Este mensaje es importante para aquellas personas jóvenes con menor riesgo de complicaciones graves, como son los profesionales sanitarios¹⁸.

FALSAS CREENCIAS PREDOMINANTES EN 2023-2024

Una vez administradas la primovacunación (dos o tres dosis, según la condición de inmunosupresión) y la dosis de recuerdo, las falsas creencias que aparecieron a partir del año 2023 estuvieron relacionadas con que no era necesario administrar dosis adicionales en sucesivas campañas estacionales. Esto responde a una «fatiga vacunal» y a una percepción de que la efectividad vacunal es baja en general, debido a la elevada prevalencia de infección por SARS-CoV-2 (leve en la mayoría de los casos) que ha habido tras la vacunación debido a las nuevas variantes con escape vacunal.

Desafortunadamente, estas creencias están más extendidas entre la población que las anteriores y causan mayor reticencia vacunal, lo que se traduce en un descenso de las coberturas. En España, en la temporada estacional 2024-2025, las coberturas para COVID-19 han sido del 35,2% en los mayores de 60 años y del 49% en los mayores de 80 años¹⁹. Si tomamos en cuenta los datos de cobertura para la vacuna antigripal de la temporada 2023-2024 (alrededor del 70% en los mayores de 65 años), de cada dos personas que han acudido a administrarse la vacuna antigripal solo una se ha coadministrado la de la COVID-19. Además, existen grandes diferencias en las coberturas vacunales para la COVID-19 entre comunidades, algunas por debajo del 30% y otras por encima del 70%. Esta situación contrasta con la cobertura antigripal, que muestra una distribución más homogénea entre comunidades (pueden consultarse los datos en la web del Sistema de Información de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad). Es nuestra responsabilidad, como sanitarios, no dejar pasar por alto esta situación y a título individual realizar una entrevista motivacional con el paciente.

NECESIDAD DE DOSIS DE REFUERZO

Paciente: «Ya me he puesto cuatro o cinco vacunas; no me hacen falta más, estoy cansado. Deme solo la de la gripe».

Profesional: «La efectividad de la vacuna va disminuyendo con el tiempo, y las vacunas se van adaptando a las mutaciones del virus. Si se vacuna, reducirá a la mitad las probabilidades de ingresar en el hospital en caso de infectarse este invierno».

La cepa original de SARS-CoV-2 de Wuhan ha sufrido mutaciones en proteínas estructurales a lo largo de los años (Fig. 2). Después de alcanzar elevadas tasas de inmunización en la población surgieron las primeras variantes con relevancia respecto a la evasión vacunal, siendo las más importantes las denominadas Ómicron y las que sucedieron a estas.

Esta situación motivó que, ya en la temporada 2022-2023, se comenzara a administrar una vacuna bivalente que incorporaba una cepa de la variante Ómicron, y en la temporada siguiente se introdujo una vacuna monovalente solo con la subvariante XBB de Ómicron. Esta evolución culminó en la situación actual, en la que, gracias a la alta capacidad de adaptación de la plataforma de ARNm, ha sido posible iniciar la campaña de vacunación en octubre con una formulación dirigida contra la subvariante

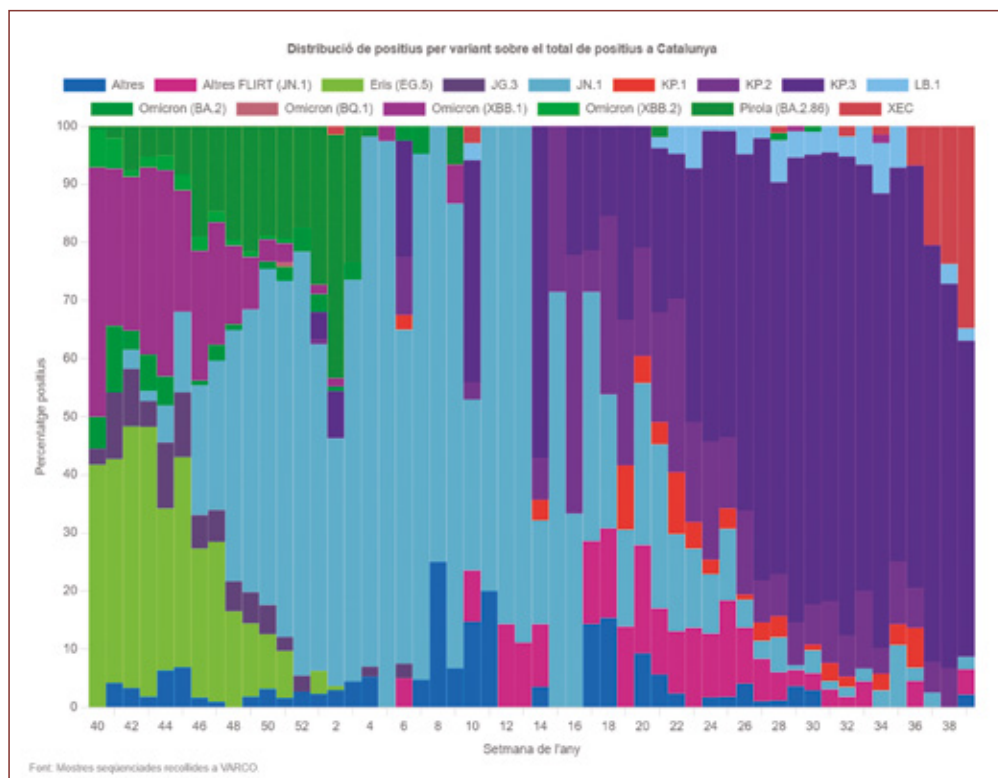


Figura 2. Evolución de las variantes de COVID-19 en la temporada 2024-2025, del total de muestras positivas en Cataluña. (Fuente: Sistema d'Informació per a la Vigilància d'Infeccions a Catalunya [SIVIC], <https://sivic.salut.gencat.cat/>)

JN.1 y actualizarla en noviembre para sustituirla por la subvariante KP.2. Tal dinamismo evidencia que las vacunas frente a la COVID-19 continúan evolucionando y adaptándose al perfil del virus circulante, reforzando su potencial como herramienta de salud pública.

Respecto a la efectividad de las dosis de refuerzo, cabe destacar un metaanálisis de más de 700 estudios para comprender los cambios en la efectividad de la vacuna contra la COVID-19 a lo largo del tiempo, antes y después de la aparición de Ómicron²⁰. Sus resultados muestran que la efectividad de las vacunas de ARNm frente a la COVID-19 grave disminuye con el paso del tiempo tras la pauta completa, desde una efectividad inicial del 93,5% hasta el 80,9% a los 9 meses (Fig. 3). Durante la circulación de las variantes Ómicron, la efectividad se redujo al 61,1% a los 6 meses y al 34,8% al año. La administración de una dosis de refuerzo

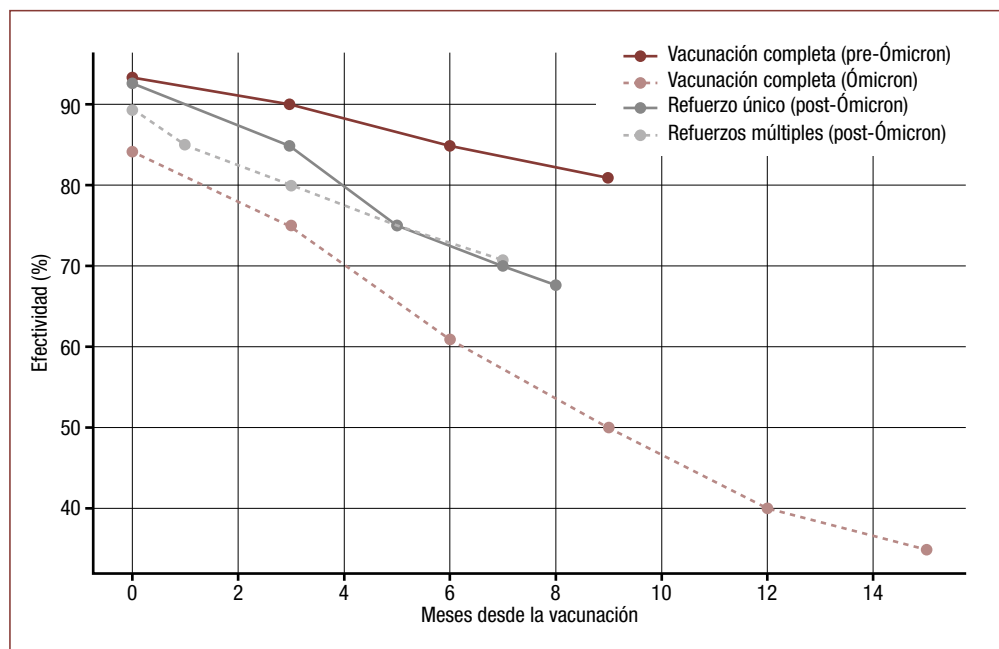


Figura 3. Efectividad vacunal de las vacunas de ARNm frente a la COVID-19 grave y su evolución antes y después de la variante Ómicron. (Adaptada de ref. 20.)

permitió recuperar unos niveles elevados de protección, del 92,7%, que aunque también se fue reduciendo se mantuvo en el 67,7% a los 8 meses. Los resultados fueron similares con múltiples refuerzos: en el análisis comparativo entre vacunas monovalentes y bivalentes frente a variantes Ómicron tardías se observó una efectividad del 81,6% para las formulaciones monovalentes y del 85,0% para las bivalentes, sin diferencias estadísticamente significativas.

Estos hallazgos subrayan la necesidad de refuerzos; incluso en un escenario en el que solo se dispusiera nuevamente de la vacuna basada en la variante original del virus, su recomendación como dosis de refuerzo en los más vulnerables para el próximo invierno seguiría estando justificada desde el punto de vista de la salud pública.

En esta línea, los estudios más recientes, correspondientes a las temporadas 2023-2024 y 2024-2025, confirman la utilidad de las dosis de refuerzo adaptadas.

En el marco de la red VEBIS-EHR (Vaccine Effectiveness, Burden and Impact Studies - Electronic Health Record Network), coordinada por el

Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades²¹, que incluyó datos de Bélgica, Dinamarca, Italia, España (Navarra), Noruega, Portugal y Suecia, se llevó a cabo un estudio de cohorte con una muestra de 13.729.181 personas no vacunadas y 6.454.441 personas vacunadas. En la temporada 2023-2024, la efectividad de la dosis de refuerzo adaptada a la variante XBB.1.5 frente a la hospitalización en personas mayores de 65 años fue del 50% (IC95%: 45-55).

Por otro lado, los datos procedentes de las redes VISION e IVY de los Centers for Disease Control and Prevention, que abarcan más de 300 servicios de urgencias en ocho Estados y 26 hospitales en 20 Estados de los Estados Unidos de América, respectivamente, se analizaron mediante un estudio de casos y controles con test negativo²². La muestra incluyó 10.459 casos (8%) y 127.084 controles (92%). En este contexto, la efectividad de la dosis de refuerzo correspondiente a la temporada 2024-2025 en las personas mayores de 65 años inmunocompetentes fue del 45% (IC95%: 36-53). Este estudio no tuvo en cuenta en el ajuste la inmunización previa, ya fuera por la infección o por el número de dosis vacunales. No obstante, teniendo en cuenta la elevada cobertura con dosis previas, así como la infección natural, los datos deben interpretarse como el beneficio añadido de recibir una dosis de refuerzo, independientemente de la situación anterior (así como ocurría en el estudio europeo, con similar efectividad vacunal aun ajustando por dosis previas). Estos resultados, aunque más modestos que los observados en etapas previas de la pandemia, siguen respaldando las actuales estrategias de salud pública.

Respecto a la población inmunodeprimida, un estudio de cohortes del año 2023 con datos de España, Italia y el Reino Unido ya había demostrado que los refuerzos, tanto homólogos como heterólogos (BNT162b2/mRNA-1273), ofrecían una protección adicional significativa frente a la hospitalización, con una efectividad vacunal del 72% (IC95%: 66-77) en España²³. La efectividad vacunal en sujetos inmunodeprimidos en esta temporada 2024-2025 se mantuvo en un 40% (IC95%: 21-54), y aunque sea moderada, es una excelente noticia. En la población inmunodeprimida, que sigue padeciendo complicaciones clínicas graves de la infección por SARS-CoV-2 y descompensaciones, cobra especial relevancia continuar proporcionándole protección frente a la hospitalización mediante múltiples estrategias, entre ellas la vacunación con dosis de refuerzo de vacunas adaptadas.

REACTOGENICIDAD EN LA COADMINISTRACIÓN ESTACIONAL

Profesional: «En la próxima campaña de vacunación estacional, le recomiendo que se ponga las dos vacunas, frente a la gripe y frente a la COVID-19».

Paciente: «Pero, doctora, ¿no será mucho las dos a la vez?»

El miedo a los efectos adversos es una de las principales causas de reticencia vacunal, en especial cuando hablamos de administrar de manera simultánea las dos vacunas probablemente con más mitos y miedos asociados en la población adulta. Por los principios generales de vacunación, conocemos que la coadministración de vacunas inactivadas es segura y no afecta a la inmunogenicidad. Bien es cierto que la coadministración de algunas vacunas (como la hexavalente junto con la antineumocócica conjugada, o la del herpes zóster recombinante junto con la antineumocócica de polisacáridos) incrementa ligeramente la frecuencia de aparición de fiebre, siempre en un grado tolerable y que se controla con antipiréticos²⁴.

Respecto a las vacunas frente a la COVID-19, existen numerosos estudios que avalan la seguridad de su coadministración con otras vacunas sistemáticas del adulto. Además, se dispone de la evidencia generada por un ensayo clínico controlado con placebo realizado en tres centros de los Estados Unidos de América que incluyó 335 participantes²⁵, cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad, la reactogenicidad y el impacto en la calidad de vida de la administración simultánea, en comparación con la secuencial, de las vacunas de ARNm contra la COVID-19 y las vacunas inactivadas contra la gripe. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir la vacuna contra la COVID-19 junto con la de la gripe o con placebo (visita 1), y a la semana recibir placebo o vacuna antigripal, respectivamente (visita 2). El resultado principal de reactogenicidad fue la proporción de participantes con fiebre, escalofríos, mialgia o artralgia de intensidad al menos moderada en los 7 días posteriores a las visitas de vacunación 1 o 2, que resultó del 25,6% en el grupo de administración simultánea y del 31,3% en el grupo de administración secuencial, siendo esta diferencia estadísticamente no significativa en el análisis de no inferioridad (la hipótesis era que la reactogenicidad en el grupo de vacunación simultánea no sería significativamente mayor, con un margen del 10%). Por lo tanto, los resultados respaldan la coadministración de las vacunas estacionales como una opción aceptable para lograr una alta cobertura de vacunación.

CONCLUSIONES

Las vacunas frente a la COVID-19 se desarrollaron de forma acelerada, pero con las mismas garantías de seguridad gracias a la suma de esfuerzos científicos, políticos y financieros.

La disminución progresiva de la efectividad vacunal con el tiempo, incluso frente a formas graves de la enfermedad, en un contexto de constante evolución viral, justifica la implementación de estrategias de administración de refuerzos en la población vulnerable. En este sentido, la coadministración de vacunas estacionales ha demostrado ser una estrategia segura, que además optimiza la comodidad del paciente y mejora las oportunidades de cobertura vacunal.

Gracias a los sistemas de farmacovigilancia se dispone de un conocimiento detallado del excelente perfil de seguridad de las vacunas frente a la COVID-19, las cuales continúan siendo objeto de una monitorización rigurosa en la actualidad.

La reticencia vacunal y las dudas de los pacientes respecto a la vacuna contra la COVID-19 son lógicas, comprensibles y razonables, pero no son posiciones radicales. Se dispone de suficiente evidencia científica para poder desmentir las falsas creencias, y como profesionales nuestra tarea pendiente es saber trasladarla de forma comprensible. Iniciar una entrevista motivacional puede ser agotador, pero siempre merece la pena el esfuerzo. Apelar al humor puede crear un ambiente distendido que rebaje la confrontación y ayudar a que el paciente comprenda que estamos del lado de sus intereses.

Para terminar, una reflexión que traslado a todo profesional sanitario: si nunca han escuchado ninguna de estas falsas creencias sobre la vacuna contra la COVID-19 es porque no la están recomendando con las suficientes frecuencia y vehemencia que serían las adecuadas a nuestra responsabilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad. Áreas. Cuadro de mando resumen de datos de vacunación. (Consultado el 14-5-25.) Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/pbiVacunacion.htm>.
2. Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Epidemiología Informe n.º 182. Situación de COVID-19 en España a 05 de julio de 2023. (Consultado el 14-5-25.) Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12105/19596>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ¿Cómo ha sido posible acelerar tanto la disponibilidad de vacunas? (Consultado el 20-4-25.) Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/>

vacunas-contr-la-covid-19/como-ha-sido-posible-acelerar-tanto-la-disponibilidad-de-vacunas/.

4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Farmacovigilancia de vacunas. (Consultado el 21-4-25.) Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/vacunas-contr-la-covid-19/farmacovigilancia-de-vacunas/#>.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 19.º Informe de Farmacovigilancia sobre vacunas COVID-19. (Consultado el 21-4-25.) Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/19o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>.
6. Husby A, Hansen JV, Fosbøl E, Thieson EM, Madsen M, Thomsen RW, et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ*. 2021;375:e068665.
7. Buoninfante A, Andeweg A, Genov G, Cavaleri M. Myocarditis associated with COVID-19 vaccination. *npj Vaccines*. 2024;9:1-8.
8. Wong HL, Hu M, Zhou CK, Lloyd PC, Amend KL, Beachler DC, et al. Risk of myocarditis and pericarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in the USA: a cohort study in claims databases. *Lancet*. 2022;399:2191-9.
9. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nature Med*. 2021;28:410-22.
10. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, Hsu J, Ko JY, Yusuf H, et al. Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data — United States, March 2020–January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;70:1228-32.
11. Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27:2144-53.
12. Filosto M, Cotti Piccinelli S, Gazzina S, Foresti C, Frigeni B, Servalli MC, et al. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: a 1-year observational multicenter study. *Eur J Neurol*. 2022;29:10.1111/ene.15497.
13. Filosto M, Cotti Piccinelli S, Gazzina S, Foresti C, Frigeni B, Servalli MC, et al. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:751-6.
14. Struyf F, Hardt K, Van Rempelbergh R, Shukarev G, Inamdar A, Ruiz-Guiñazú J, et al. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome: a database review of clinical trial and post-marketing experience with Ad26.COV2.S. *Vaccine*. 2023;41:5351-9.
15. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100639.
16. Willame C, Dodd C, Durán CE, Elbers RJHJ, Gini R, Bartolini C, et al. Background rates of 41 adverse events of special interest for COVID-19 vaccines in 10 European healthcare databases — an ACCESS cohort study. *Vaccine*. 2023;41:251-62.
17. Català M, Mercadé-Besora N, Kolde R, Trinh NTH, Roel E, Burn E, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines to prevent long COVID symptoms: staggered cohort study of data from the UK, Spain, and Estonia. *Lancet Respir Med*. 2024;12:225-36.

18. European Centre for Disease Prevention and Control. Does COVID-19 vaccination reduce the risk and duration of post-COVID-19 condition? Rapid systematic literature review. Stockholm: ECDC; 2025. (Consultado el 16-5-25.) Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/does-covid-19-vaccination-reduce-risk-and-duration-post-covid-19-condition>.
19. Ministerio de Sanidad. Portal estadístico. Gestión integral de vacunación frente al COVID-19 en España. Consejo Interterritorial de Salud. Informe vacunación COVID-19. Temporada 2024-2025. (Consultado el 16-5-25.) Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/N/sivamin/informes-vacunacion-covid-19>.
20. Petráš M, Janovská D, Lomozová D, Franklová M, Dlouhý P, Rosina J, et al. Understanding the time-driven shifts of vaccine effectiveness against any and severe COVID-19 before and after the surge of Omicron variants within 2.5 years of vaccination: a meta-regression. *Int J Infect Dis*. 2024;142:106986.
21. Nunes B, Humphreys J, Nicolay N, Braeye T, Evercooren V, Hansen CH, et al. Monovalent XBB.1.5 COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalisations and deaths during the Omicron BA.2.86/JN.1 period among older adults in seven European countries: a VEBIS-EHR network study. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23:1085-90.
22. Link-Gelles R, Chickery S, Webber A, Ong TC, Rowley EAK, DeSilva MB, et al. Interim estimates of 2024–2025 COVID-19 vaccine effectiveness among adults aged ≥18 years — VISION and IVY Networks, September 2024–January 2025. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2025;74:73-82.
23. Riefolo F, Castillo-Cano B, Martín-Pérez M, Messina D, Elbers R, Brink-Kwakkel D, et al. Effectiveness of homologous/heterologous booster COVID-19 vaccination schedules against severe illness in general population and clinical subgroups in three European countries. *Vaccine*. 2023;41:7007-18.
24. Omar Ali S, Dessart C, Parikh R. Co-administration of the adjuvanted recombinant zoster vaccine with other adult vaccines: an overview. *Vaccine*. 2024;42:2026-35.
25. Walter EB, Schlaudecker EP, Talaat KR, Rountree W, Broder KR, Duffy J, et al. Safety of simultaneous vs sequential mRNA COVID-19 and inactivated influenza vaccines: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7:e2443166.

Brotes de infecciones inmunoprevenibles en 2024

Brotes de infecciones inmunoprevenibles en 2024

La revisión de los brotes de enfermedades inmunoprevenibles relevantes ocurridos en 2024 y los primeros meses de 2025 se presenta en orden alfabético.

CHIKUNGUNYA

En 2024 se notificaron aproximadamente 620.000 casos y unas 200 muertes en todo el mundo como resultado de la enfermedad por el virus chikungunya. La mayoría de los casos se localizaron en América del Sur y Central; el país con más casos notificados fue Brasil (391.754). Fuera de las Américas, India es el país que registró más casos (69.439)¹.

Isla Reunión^{2,3}

Desde agosto de 2024 y hasta el 30 de marzo de 2025, en la isla Reunión se han notificado 27.668 casos autóctonos de enfermedad por el virus chikungunya (27.521 en 2025). Los casos se han notificado en todos los municipios. La tasa de hospitalización es baja (0,68%; 189 casos hospitalizados), y se han notificado 36 casos graves (19 en personas de 65 años o más y 16 en niños menores de 2 meses) y dos fallecimientos (personas mayores con comorbilidad).

Como medida de control, el 7 de abril de 2025 se inició una campaña de vacunación dirigida a personas mayores de 65 años, mayores de 18

años con comorbilidad y profesionales que trabajan en el control de vectores, con la vacuna Ixchik® (virus atenuados). A finales de abril, el Ministerio de Trabajo, Salud, Solidaridad y Familias de Francia informó de que se habían notificado tres eventos adversos graves tras la vacunación, incluido un fallecimiento, en personas mayores de 80 años con comorbilidad, por lo que las autoridades sanitarias revisaron las recomendaciones y se suspendió la vacunación de las personas a partir de los 65 años de edad (con o sin comorbilidad). En relación con estos hechos, el Comité de Seguridad de la Agencia Europea de Medicamentos ha iniciado una revisión de la vacuna y, como medida temporal, recomienda que no se administre a adultos mayores de 65 años.

CÓLERA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que el actual riesgo mundial de cólera es muy alto, y estima que hay mil millones de personas en riesgo. En 2024, 33 países notificaron casos de cólera, con 804.721 casos registrados y 5805 fallecidos. La mayoría de los casos se produjeron en países de la región del Mediterráneo Oriental y la región Africana de la OMS⁴.

Los principales desafíos para contener la propagación del cólera son la ocurrencia de brotes intensos en zonas rurales (favorecidos por la existencia de conflictos, desastres naturales y desplazamientos masivos de población, infraestructuras higiénico-sanitarias deficientes y escaso acceso a atención médica), la debilidad de la vigilancia epidemiológica, la disponibilidad limitada de vacunas (que dificulta mantener un *stock* de emergencia que permita una respuesta rápida) y la falta de recursos económicos (para desplegar actividades de prevención adecuadas).

Haití⁵

Desde la notificación de los dos primeros casos confirmados de infección por *Vibrio cholerae* O1 en la zona metropolitana de Puerto Príncipe el 2 de octubre de 2022, hasta el 11 de abril de 2024 el Ministerio de Salud de Haití ha informado de 82.885 casos sospechosos en los 10 departamentos del país, incluidos 4836 casos confirmados y 1270 fallecimientos (tasa de letalidad del 1,5%).

Del total de los casos sospechosos notificados con información disponible, el 56% son hombres y el 48% son personas de 18 años o menos; el grupo de edad más afectado es el de 5 a 9 años (15% de los casos).

Como medidas de prevención y control, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) insiste en la importancia de reforzar la vigilancia epidemiológica (para detectar precozmente casos sospechosos, proporcionar tratamiento adecuado y prevenir su propagación) y garantizar unas condiciones adecuadas de saneamiento básico y acceso a agua potable, además de promoción de la higiene.

Con el apoyo de la OPS, en el mes de diciembre de 2022 el Ministerio de Salud de Haití desplegó una campaña de vacunación masiva dirigida inicialmente a la población mayor de 1 año en cinco comunas del departamento Ouest, una comuna del departamento Centre y cinco prisiones, que alcanzó a unas 800.000 personas. En una segunda fase, la campaña se extendió por el departamento Centre y otros centros penitenciarios del país, vacunando a otras 526.000 personas aproximadamente. La vacuna utilizada fue Euvichol®, una vacuna inactivada de administración oral. Aunque la pauta recomendada es de dos dosis con un intervalo de 2 semanas entre ellas, la producción mundial de vacunas frente al cólera resulta insuficiente para afrontar los brotes activos actualmente en distintos países, por lo que la OMS tomó la decisión de limitar temporalmente las campañas reactivas de vacuna anticolérica oral a una sola dosis.

República Dominicana⁵

En relación con el brote de cólera en Haití, el 22 de febrero de 2023, el Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana confirmó cinco casos de cólera en el país. Desde la notificación del primer caso y hasta el 11 de abril de 2024, se han notificado 445 casos confirmados y tres fallecimientos (tasa de letalidad del 0,67%).

Etiopía^{6,7}

Entre enero y febrero de 2025 se han notificado siete casos de cólera toxigénico O1 *V. cholerae* en dos países europeos (tres en Alemania y cuatro en el Reino Unido) relacionados con viajes a Etiopía o exposición a agua bendita del pozo Bermel Giorgis, en la zona oeste de Gondar de la región de Amhara en Etiopía.

La contaminación con *V. cholerae* de los puntos de agua bendita en Etiopía es un problema ya conocido, y el Instituto Etíope de Salud Pública ha incluido mejoras en las instalaciones como medida preventiva en su plan nacional de respuesta al cólera. Sin embargo, el pozo Bermel Giorgis se

encuentra en una región donde se desarrolla un conflicto armado, lo que dificulta las intervenciones para abordar la fuente de contaminación.

DENGUE

En 2024 se notificaron en el mundo más de 14 millones de casos y aproximadamente 10.000 fallecimientos relacionados con el dengue. Se registró un incremento histórico de casos de dengue en la Región de las Américas, con unos 13 millones de casos notificados por 50 países y territorios. De este total, casi 7 millones fueron confirmados por laboratorio, unos 22.000 caracterizados como dengue grave (0,17%) y algo más de 8000 fueron casos mortales (tasa de letalidad del 0,063%). Los países que notificaron la mayor proporción de casos fueron Brasil (10.232.872 casos), Argentina (581.559 casos), México (558.846 casos), Colombia (320.982 casos) y Paraguay (295.785 casos). En la Región de las Américas están circulando los cuatro serotipos del virus del dengue^{8,9}.

La OPS y la OMS destacan la importancia de fortalecer la vigilancia epidemiológica, el manejo clínico y la confirmación de laboratorio, así como de mejorar los sistemas de monitorización y promover campañas de prevención para reducir la incidencia del dengue. Asimismo, en los países que han introducido la vacuna es muy importante fortalecer los procedimientos de vacunación segura y la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacuna.

La evolución temporal del dengue está ligada a diferentes factores, entre ellos la circulación de los serotipos del virus, la inmunidad protectora cruzada del grupo poblacional, la falta de agua 24 horas al día que obliga a la población a almacenar agua en recipientes, así como la variabilidad climática que afecta a la densidad del vector y el acortamiento del periodo de incubación extrínseca.

Como medidas de control se han planteado la investigación, la búsqueda de casos y la obtención de muestras, el control larvario físico y adulticida del vector, el fortalecimiento de la vigilancia entomológica en las zonas afectadas, la difusión de medidas preventivas del dengue a la población y la coordinación con las autoridades locales para articular las acciones de respuesta.

Europa⁸

Aunque *Aedes aegypti* es el principal vector del virus del dengue en todo el mundo, en Europa se transmite a través del mosquito vector *Aedes albopictus*, presente en gran parte del continente.

Las condiciones climáticas reales en la mayoría de las áreas de Europa donde está establecido *A. albopictus* son favorables para la propagación de vectores, la propagación del virus del dengue en vectores y la transmisión del dengue. Las intensas precipitaciones e inundaciones recientes pueden crear criaderos adicionales de mosquitos. Por eso, en la mayoría de los países europeos pueden producirse introducciones de virus que conduzcan a transmisiones autóctonas secundarias.

El dengue debe considerarse entre las enfermedades estacionales de transmisión local previstas en los países de Europa con condiciones ecológicas estacionales favorables para su transmisión. Los profesionales de la salud pública deben adaptarse a esta epidemiología en evolución, mejorando la prevención, la preparación y la concienciación para mitigar la transmisión del dengue y su impacto en Europa. La identificación oportuna de casos, incluso sin vínculos con países endémicos, es un aspecto crucial que debe priorizarse.

España¹⁰

En 2024 se registraron seis casos autóctonos, todos confirmados y notificados por Cataluña, en la provincia de Tarragona. Correspondieron a cinco mujeres y un hombre, menores de 35 años. Dos de los casos precisaron hospitalización y todos tuvieron buena evolución, con recuperación completa.

La aparición de casos autóctonos de dengue requiere la presencia del vector y de casos infectados. En España, *A. albopictus*, vector del dengue, del chikungunya y del zika, está establecido en gran parte del territorio y se dan las condiciones climáticas adecuadas para que se produzca el ciclo biológico del virus en caso de introducción. España mantiene un gran intercambio de viajeros con la región de las Américas y otras regiones con transmisión autóctona, por lo que puede existir riesgo de aparición de casos de dengue, chikungunya y zika asociados a viajes. Para evitar la transmisión local de estas enfermedades es importante implementar o mantener las medidas descritas en el Plan Nacional de Prevención, Vigilancia y Control de las enfermedades transmitidas por vectores¹¹.

Francia¹²

En Francia, en 2024 se notificaron 82 casos de dengue adquirido localmente, registrados en los departamentos Alpes Marítimos (19 casos), Drôme

(2 casos), Hérault (3 casos), Pirineos Orientales o Lozère (2 casos), Vaucluse (18 casos) y Var (38 casos).

Las autoridades están implementando medidas de respuesta y control, que incluyen el control de vectores y la sensibilización de los profesionales de la salud y de la población en general, durante el periodo de actividad del mosquito, del 1 de mayo al 30 de noviembre, para abordar el riesgo de transmisión local.

Italia¹³

Hasta el 13 de noviembre de 2024, en Italia se notificaron 214 casos de dengue adquiridos localmente. Las regiones que reportaron casos fueron Marche (147), Emilia Romagna (36), Lombardía (12), Abruzzo (16), Toscana (2) y Véneto (1). El brote en Marche es el mayor brote de dengue notificado en Europa hasta la fecha.

Las autoridades de salud pública están implementando medidas de respuesta y control, que incluyen la vigilancia epidemiológica, con monitorización continua de los casos y brotes para identificar rápidamente nuevas infecciones, actividades de control de vectores, información a los profesionales sanitarios sobre el diagnóstico y el tratamiento, así como sobre medidas de prevención de la transmisión secundaria, concienciación a la población general sobre los riesgos del dengue y las medidas de prevención, y medidas preventivas sobre los donantes de sangre, tejidos, células y órganos, en los ámbitos municipal y nacional.

DIFTERIA

Nigeria¹⁴

Desde mayo de 2022 hasta marzo de 2025 se han notificado en Nigeria 42.805 casos sospechosos de difteria, y entre ellos 25.977 casos confirmados y 1331 fallecimientos (tasa de letalidad en torno al 5,1%). Los casos se han distribuido por 26 de los 36 Estados del país y en el Territorio de la Capital Federal (Abuja), pero en siete de ellos (Kano con 24.385 casos, Yobe con 5330 casos, Katsina con 4253 casos, Bauchi con 3066 casos, Borno con 3059 casos, Kaduna con 101 casos y Jigawa con 364 casos), en la mitad norte del país, se han registrado el 96,3% de los casos sospechosos

El 63,8% de los casos confirmados corresponden a niños de 1 a 14 años. Entre los casos confirmados, el 19,2% estaban vacunados frente a la difteria, lo que plantea la necesidad de una dosis de refuerzo.

La cobertura de la serie primaria de tres dosis de la vacuna que contiene toxoide diftérico es subóptima (aproximadamente del 53% en el año 2024), por lo que como medida de control se ha planteado reforzar la vacunación especialmente en los niños menores de 5 años, los adultos de edad avanzada, los contactos estrechos de los casos y los profesionales sanitarios.

La persistencia del brote de difteria en Nigeria pone de manifiesto la necesidad de disponer de una infraestructura de salud pública robusta y sistemas efectivos de vigilancia de enfermedades. A pesar de los importantes esfuerzos para controlar el brote, el alto número de casos y la amplia distribución geográfica demuestran los desafíos persistentes para lograr una cobertura de vacunación integral y capacidades de respuesta rápida.

Guinea¹⁵

Desde julio de 2022 hasta diciembre de 2024 se notificaron en Guinea 6711 casos sospechosos de difteria (solo 100 casos han sido confirmados), incluidos 207 fallecimientos (tasa de letalidad en torno al 3%). El brote afecta a varias regiones del país: Kankan (noreste del país, la más afectada), Faranah, Labé, Mamou, Kindia, Conakry y N'Zérékoré.

El 43% de los casos corresponden a niños de 6 a 15 años (el 23% de 6 a 10 años y el 20% de 11 a 15 años) y el 59% fueron en mujeres. En general, los pacientes no estaban vacunados.

Como medidas de control se ha reforzado la vigilancia epidemiológica, se ha facilitado tratamiento con antibiótico y antitoxina diftérica a los casos, se han realizado campañas de vacunación en niños (de 5 a 15 años) y en anillo alrededor de los casos confirmados, se han llevado a cabo actividades de formación dirigidas a los profesionales sanitarios sobre medidas de prevención y control de la infección, orientadas especialmente a evitar casos nosocomiales, y también actividades de concienciación de la población sobre medidas de prevención y la importancia de la vacunación.

El brote de difteria en Guinea es un importante problema de salud pública que requiere esfuerzos continuos y fortalecimiento en materia de vacunación, vigilancia, manejo de casos y compromiso comunitario para controlar la propagación de la enfermedad.

ENFERMEDAD POR EL VIRUS DE MARBURGO

El virus de Marburgo produce una enfermedad con tendencia epidémica asociada a una alta tasa de letalidad (24-90%). Este virus pertenece a la

misma familia (*Filoviridae*) que el virus Ébola y la enfermedad es clínicamente similar.

El virus de Marburgo se ha aislado de murciélagos frugívoros; ocasionalmente, las personas pueden enfermar después de una exposición prolongada a cuevas o minas donde habitan estos murciélagos. La transmisión de persona a persona ocurre por contacto directo (de la piel lesionada o de membranas mucosas) con sangre, secreciones, órganos u otros fluidos corporales de personas infectadas, así como con superficies y materiales contaminados con estos fluidos (p. ej., ropa personal o de cama).

Ruanda¹⁶

El 27 de septiembre de 2024, el Ministerio de Sanidad de Ruanda comunicó un brote de enfermedad por virus Marburgo. Hasta diciembre de 2024 se habían notificado 66 casos confirmados o probables, con 15 fallecimientos (tasa de letalidad del 24%). El 68% de los casos eran hombres y un 45% tenían entre 30 y 39 años. Todos los casos estaban epidemiológicamente vinculados y pertenecían al mismo clúster, que incluía tres ramas principales: dos relacionadas con instalaciones de atención médica (el 80% de los casos eran sanitarios de hospitales de Kigali, la capital de Ruanda) y una vinculada al caso índice (un hombre con antecedente de exposición a murciélagos en cuevas). El mecanismo de transmisión identificado ha sido el contacto con secreciones corporales de enfermos. Se hizo seguimiento de más de 1000 contactos como parte de la respuesta al brote.

Entre las medidas de control se incluyó una campaña de vacunación de sanitarios que se inició el 6 de octubre, con una vacuna en desarrollo del Instituto Sabin de Vacunas (estudio de respuesta rápida de fase 2 de etiqueta abierta), se reforzaron la vigilancia en salud pública y la capacitación de los sanitarios, se estableció el aislamiento de los casos y el rastreo de sus contactos, se implantaron controles de salida en el aeropuerto, se realizaron campañas de sensibilización a la población sobre el riesgo y la prevención de la enfermedad, y se dispusieron medidas para limitar el contacto con cadáveres.

En España, el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias publicó el 22 de octubre de 2024 una evaluación rápida del riesgo en relación con este brote, que concluía que tanto el riesgo para los viajeros y residentes españoles en Ruanda, como el riesgo de casos importados y de transmisión en España, eran muy bajos. Entre las recomendaciones establecía la importancia de extremar la vigilancia de salud pública, identificar precozmente

los casos sospechosos de enfermedad por virus Marburgo, hacer una rápida investigación de laboratorio de los casos sospechosos para su adecuada clasificación, aislar cada caso sospechoso y hacer una notificación urgente a las autoridades de salud pública.

El 20 de diciembre de 2024 se cumplió el periodo de 42 días desde la segunda prueba negativa del último caso notificado. Por lo tanto, según las recomendaciones de la OMS, se alcanzaron los criterios para declarar el final del brote.

Tanzania¹⁷

El 20 de enero de 2025, el Ministerio de Sanidad de la República Unida de Tanzania declaró oficialmente un brote de enfermedad por virus Marburgo en la región de Kagera (noroeste del país). Hasta el fin del brote, declarado el 13 de marzo, se notificaron 10 casos (dos confirmados y ocho probables), todos fallecidos (tasa letalidad del 100%). Se ha hecho seguimiento de aproximadamente 300 contactos, incluidos 56 trabajadores de la salud.

Este es el segundo brote de enfermedad por virus Marburgo que tiene lugar en la República Unida de Tanzania. El primero ocurrió también en la región de Kagera, entre marzo y mayo de 2023.

Durante los brotes, la OMS recomienda como medidas para reducir los riesgos una capacitación adecuada de los profesionales sanitarios en cuanto a medidas para el control de la infección (prácticas seguras de inyección, uso de equipos de protección individual, higiene de manos, limpieza y desinfección ambiental), fortalecer la vigilancia epidemiológica (detección e identificación de casos y rastreo de contactos), entierros rápidos y seguros, y concienciación de la población sobre factores de riesgo y medidas protección para reducir la exposición humana al virus.

ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

Estados Unidos de América¹⁸

En el Estado de Virginia, desde junio de 2022 hasta marzo de 2024, se registraron 36 casos de enfermedad meningocócica por el serogrupo Y. Todos los pacientes precisaron ser hospitalizados y siete de ellos fallecieron por complicaciones asociadas a la enfermedad (tasa de letalidad del 19,4%). Aunque la secuenciación genética de las muestras disponibles confirma que los casos están relacionados (NmY: ST1466/CC174), no se ha identificado

un factor de riesgo común y tampoco se ha definido una población específica a la que dirigir la vacunación;

El 78% de los pacientes son adultos negros o afroamericanos, con una edad media de 47 años (rango: 16-82; el 64% de los casos en personas entre 30 y 60 años), y el 58% eran varones. Cinco pacientes tenían infección por virus de la inmunodeficiencia humana, un paciente recibía medicación inmunosupresora tras un trasplante de órgano sólido y diez pacientes tenían diabetes *mellitus*. Solo un paciente estaba vacunado frente al meningococo del serogrupo Y (vacuna MenACYW de polisacáridos).

Como medidas de control se recomiendan evitar el contacto estrecho con enfermos, una profilaxis adecuada posexposición en caso de que exista contacto, la higiene de manos y garantizar una correcta vacunación frente a los meningococos ACYW según las recomendaciones por edad (adolescentes a los 11-12 años y refuerzo a los 15-16 años) y por condiciones de riesgo.

Además, el Departamento de Salud de Virginia recomendó la vacunación frente al meningococo con la vacuna conjugada tetravalente (ACWY) para un subconjunto de contactos cercanos de los pacientes, basándose en factores de riesgo de enfermedad meningocócica invasiva y un rango de edad similar al de los casos.

Arabia Saudí

En el año 2024 y hasta finales de mayo de 2025 se han identificado 12 casos relacionados con viajes a Arabia Saudí, procedentes de tres países: los Estados Unidos de América (cinco), Francia (cuatro) y el Reino Unido (tres). Siete pacientes eran hombres y cinco eran mujeres. Dos casos correspondieron a personas de 0 a 12 años, cuatro en adultos de 25 a 44 años y cuatro en adultos de 45 a 64 años, y dos en adultos de 65 o más años. Nueve pacientes no estaban vacunados y se desconocía el estado de vacunación de tres. Todos los viajeros visitaron Arabia Saudí entre marzo y mayo de 2024, y los síntomas comenzaron al regresar a su país de origen en abril y mayo. En 10 casos se identificó como causa *Neisseria meningitidis* del serogrupo W (NmW, tipo de secuencia ST-11, complejo clonal CC11); en uno (un paciente estadounidense) fue por el serogrupo C (NmC, ST-12790, CC4821)^{19,20}.

En marzo de 2025, Arabia Saudí notificó 17 casos de enfermedad meningocócica invasiva vinculados a la realización del Umrah entre enero y

marzo. Los pacientes eran de distintas nacionalidades (cuatro procedían de países de la Región del Mediterráneo Oriental de la OMS, siete de la Región del Sudeste Asiático y tres de la Región Europea). Las edades oscilan entre los 6 y 69 años (mediana: 36 años) y el 64% eran hombres. Entre los casos con serogrupo identificado, se detectó *N. meningitidis* del serogrupo W. Ninguno de los pacientes se había vacunado contra la enfermedad meningocócica antes del peregrinaje²¹.

Las peregrinaciones del Hajj y la Umrah a La Meca en Arabia Saudí atraen anualmente a millones de viajeros de todos los países del mundo. Se han registrado brotes de enfermedad meningocócica asociados con el Hajj y la Umrah en 1987, 1992 y 2000–2001, y desde 2002 Arabia Saudí exige documentación de haber recibido la vacuna antimeningocócica tetravalente a todos los peregrinos mayores de 1 año que entren al país, 10 o más días antes de su llegada; en el caso de la vacuna de polisacáridos, debe haber sido administrada en los últimos 3 años, y para la vacuna conjugada, en los últimos 5 años. Sin embargo, hacer cumplir este requisito es difícil, y algunos estudios estiman un cumplimiento de alrededor del 40%²².

Es importante que las personas que consideren viajar para el Hajj o la Umrah se vacunen frente al meningococo (ACYW).

FIEBRE AMARILLA

En los últimos meses de 2024 y los primeros de 2025 se ha detectado un aumento de casos humanos de fiebre amarilla en países de la Región de las Américas de la OMS^{23,24}.

En 2024 se confirmaron 61 casos de fiebre amarilla en humanos en la Región de las Américas, de los cuales 30 resultaron fatales, distribuidos en cinco países: el Estado Plurinacional de Bolivia, Brasil, Colombia, Guyana y Perú.

Entre las semanas epidemiológicas 1 y 15 de 2025 (segunda semana de abril) se han notificado 189 casos confirmados de fiebre amarilla en cuatro países de la Región de las Américas, de los cuales 74 han resultado en fallecimiento. Estos casos de fiebre amarilla han sido reportados en el Estado Plurinacional de Bolivia (2 casos, con un fallecimiento), Brasil (102 casos, con 41 fallecimientos), Colombia (53 casos, con 21 fallecimientos) y Perú (32 casos, con 11 fallecimientos).

En 2024, los casos de fiebre amarilla en humanos se registraron principalmente a lo largo de la región amazónica de Bolivia, Brasil, Colombia,

Guyana y Perú. En cambio, en 2025 los casos se han detectado principalmente en el Estado de São Paulo, en Brasil, y en el departamento de Tolima, en Colombia, regiones que se encuentran fuera de la región amazónica de ambos países.

El 17 de abril de 2025, el gobierno de Colombia declaró la emergencia sanitaria ante la circulación activa del virus de la fiebre amarilla en varias regiones del país y el riesgo de expansión hacia los centros urbanos, con el objetivo de contener la propagación del virus y mitigar sus posibles efectos sobre la salud pública. En esta situación insta a sus ciudadanos a vacunarse contra la fiebre amarilla a partir de los 9 meses de edad, incluyendo a las personas mayores de 59 años²⁵.

También en abril de 2025, los Centers for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos de América ha modificado (ampliando las zonas) las recomendaciones de vacunación a los viajeros a países afectados²⁶.

En la Región de las Américas, el riesgo de brotes de fiebre amarilla es alto. Aunque la inmunización sigue siendo una de las intervenciones de salud pública más eficaces para prevenir esta enfermedad, la mayoría de los casos registrados durante 2024 no tenían antecedentes de vacunación contra la fiebre amarilla.

La OPS y la OMS alientan a los Estados miembros con áreas de riesgo a continuar con los esfuerzos en vigilancia y vacunación en zonas endémicas.

Es fundamental que los países logren unas coberturas de vacunación de al menos el 95% en las poblaciones de áreas de riesgo, de forma homogénea, y que las autoridades sanitarias aseguren contar con un inventario de reserva estratégica que les permita tanto mantener la vacunación sistemática como responder de manera efectiva a posibles brotes.

GRIPE AVIAR²⁷

En los últimos años se ha incrementado la detección de virus A(H5N1) en especies no aviares en todo el mundo, incluyendo mamíferos terrestres y marinos, tanto silvestres como domésticos (de compañía y de producción). Desde 2022 y hasta principios de 2024, en Europa y en América se notificaron numerosos focos en aves de gripe aviar de alta patogenicidad por virus A(H5N1) del clado 2.3.4.4b, junto con un aumento de los focos en numerosas especies de mamíferos no humanos, entre ellos zorros, visones, perros, perros mapaches, gatos y mamíferos marinos, sin que hasta entonces se hubiese producido ninguna transmisión del virus A(H5N1) desde

estos mamíferos a los humanos. Este clado ha ocasionado un gran número de muertes en aves silvestres y aves de corral en numerosos países, y se ha extendido geográficamente por la migración de aves infectadas que no presentan síntomas.

Desde finales de marzo hasta diciembre de 2024, las autoridades de los Estados Unidos de América notificaron la detección del virus A(H5N1) en 688 rebaños de ganado vacuno lechero de 15 Estados. En este contexto, el 1 de abril de 2024 se notificó el primer caso de gripe aviar A(H5N1) en Texas en un trabajador expuesto a vacas lecheras presuntamente infectadas por el virus. Hasta mediados de abril de 2025 se han declarado 70 casos humanos y en 67 de ellos se ha identificado el contacto con animales enfermos (41 con vacas lecheras, 24 con aves de corral y 2 con otras especies animales), mientras que en tres casos no se ha podido identificar la fuente de infección²⁸.

Esta ha sido la primera vez que se ha detectado virus de la gripe aviar A (H5N1) en ganado bovino, y también la primera vez que este virus se transmite desde mamíferos al ser humano, pero otros subtipos de virus de la gripe aviar sí han producido infecciones en humanos tras la exposición a mamíferos infectados. Aunque los casos humanos de gripe aviar A(H5N1) en los Estados Unidos de América han aumentado, la transmisión a los humanos desde aves o mamíferos, incluido ganado vacuno, continúa siendo poco frecuente, y la transmisión entre personas es extremadamente rara. Por lo tanto, el riesgo para la población general se considera muy bajo, y bajo para los trabajadores expuestos a animales enfermos si utilizan adecuadamente los equipos de protección personal.

Hasta la fecha, en Europa no ha habido informes de infección por virus A(H5N1) en ganado bovino.

Es fundamental continuar con la vigilancia intersectorial y las medidas de salud pública actuales, así como mejorar la detección precoz de posibles casos en humanos y estudiar nuevas vías de transmisión.

HEPATITIS A²⁹

Durante el año 2024 se notificaron 894 casos de hepatitis A en España, lo que representa un aumento significativo en el número de casos acumulados en comparación con los notificados en años previos (265 casos en 2022 y 336 en 2023). Este incremento ha afectado a la mayoría de las comunidades autónomas. La razón hombre/mujer fue de 2,12, mayor que

en años previos (1,44 en 2022 y 1,31 en 2023). Las mayores incidencias acumuladas se notificaron en los grupos de 25-44 años y de 15-24 años, siendo además los grupos de edad en los que se notificaron las mayores razones hombre/mujer (3,29 en el grupo de 25-44 años y 1,91 en el grupo de 15-24 años).

La información sobre hospitalización estaba disponible en 459 casos, de los que 241 requirieron hospitalización (53%); se notificó una defunción.

Hubo 138 casos importados (16%), porcentaje inferior al de los años 2022 (20%) y 2023 (22%).

En el año 2025, hasta el 20 de abril, se han notificado 467 casos (269 en el mismo periodo de 2024)³⁰.

El perfil de los casos y la información genómica de los aislamientos son compatibles con la hipótesis de un aumento de la transmisión en la población de hombres gay, bisexuales y hombres que tienen sexo con hombres. Este hecho, junto con una limitada cobertura vacunal en este grupo de población, a pesar de que la vacuna frente a la hepatitis A está recomendada, hace que el riesgo de infección en dicho grupo se considere moderado en el momento actual.

Es crucial reforzar la vigilancia y continuar caracterizando la dinámica de aumento de los casos para adaptar las recomendaciones a la mejor evidencia disponible en cada momento. Además, es necesario fomentar la vacunación en los grupos de población en los que está indicada, a través de campañas de concienciación y mejora en el acceso.

Mpox (VIRUELA SÍMICA)

Mpox es una zoonosis causada por un virus (MPXV) perteneciente al género *Orthopoxvirus*, de la familia *Poxviridae*. Existen dos clados distintos de MPXV en diferentes regiones geográficas de África: el clado I de África Central y el clado II de África Occidental. El clado I se asocia a una mayor gravedad, mientras que el clado II se considera que produce una sintomatología más leve.

El clado identificado en el brote global que constituyó una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) desde julio de 2022 hasta mayo de 2023 fue el subclado IIb, mientras que el implicado en el brote de 2024 fue el clado I. El 14 de agosto de 2024, el Director General de la OMS declaró la extensión del clado I en África Central como una ESPII³¹.

La circulación de MPXV clado I es endémica en la República Democrática del Congo; desde finales de 2023 aumentó su incidencia, se extendió a otros países de la región africana de la OMS y se detectó un nuevo subclado (Ib). Este subclado Ib, que se detectó por primera vez en la República Democrática del Congo, se ha identificado también en casos confirmados en Burundi, Ruanda, Uganda y Kenia. El brote asociado con el subclado Ib afecta principalmente a adultos y se está transmitiendo, sobre todo, a través de contacto sexual. El subclado Ia afecta más a la población infantil; se transmite principalmente por contacto físico directo y prolongado de persona a persona, incluyendo el contacto sexual, el contacto piel con piel con las lesiones y el contacto con fluidos corporales y secreciones respiratorias; también se puede transmitir de madre a feto durante el embarazo y, en menor medida, por el contacto indirecto con objetos y superficies contaminadas.

En todo el mundo, desde el 1 de enero de 2022 hasta el 30 de abril de 2025, según datos de la OMS, se han notificado 142.151 casos confirmados de Mpox, con 328 muertes, en 133 países. El modo de transmisión más notificado desde el inicio del brote ha sido el contacto con la piel y las mucosas durante las relaciones sexuales, seguido del contacto no sexual de persona a persona³².

Desde su identificación, el clado Ib de MPXV se ha detectado en numerosos países. En África se ha notificado la transmisión comunitaria del clado Ib en la República Democrática del Congo, donde se originó el clado Ib, y en Angola, Burundi, Kenia, Malawi, República del Congo, Ruanda, Sudán del Sur, Uganda, República Unida de Tanzania, Sudáfrica, Zambia y Zimbabue. Fuera de África se han notificado casos esporádicos, la mayoría vinculados a viajes y con una transmisión limitada posterior, en distintos países: Australia, el Reino Unido e Irlanda del Norte, Alemania, India, China, Bélgica, Qatar, Tailandia, los Estados Unidos de América, Francia, Emiratos Árabes Unidos, Australia, Brasil, Canadá, Omán, Pakistán, Suecia y Suiza.

Del 1 de enero de 2024 al 18 de mayo de 2025 se han notificado en África 36.310 casos de infección por el clado Ib y 123 fallecimientos. En la actualidad se está propagando predominantemente en la República Democrática del Congo (14.176 casos en 2024 y 8084 casos en 2025), Burundi (2946 casos en 2024 y 988 casos en 2025), Sierra Leona (ningún caso notificado en 2024 y 2648 casos en 2025) y Uganda (1352 casos en 2024 y 4972 casos en 2025).

En España, desde la finalización de la anterior ESPII debido al brote internacional de 2022 por el clado II y hasta el momento actual, se ha man-

tenido una circulación de MPXV en niveles muy bajos y con un perfil epidemiológico estable. Desde el inicio del brote en 2022 hasta el 11 de abril de 2025 se han notificado 8636 casos confirmados de infección por MPVX en 17 comunidades autónomas. En 2024 se notificaron 697 casos de Mpox, y en el año 2025, hasta el 22 de abril, 92 casos. El 97,8% de los casos son hombres. La edad oscila entre 6 y 76 años (mediana: 36 años); el 65,2% de los pacientes tenían entre 30 y 49 años. Un total de 234 casos (el 32,2% de los 727 casos con información) eran personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Respecto a la vacunación, 726 (95,3%) no estaban vacunados o se desconocía su estado vacunal, 33 (4,3%) estaban vacunados frente a Mpox en el contexto actual del brote y 3 (0,4%) habían sido vacunados de la viruela en la infancia. De los 33 pacientes vacunados con vacuna frente a Mpox, 8 (24,2%) habían recibido una sola dosis, 23 (69,7%) dos dosis y en 2 (6,1%) no constaba el número de dosis³³.

POLIOMIELITIS

La OMS declaró la poliomielitis como ESPIII en virtud del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) en mayo de 2014. Desde entonces, cada 3 meses, un Comité de Emergencias del RSI ha ido emitiendo recomendaciones temporales a los países afectados por la transmisión de poliovirus y a aquellos en los que el riesgo de reaparición de la enfermedad es elevado. A pesar de los avances en el control de la poliomielitis, la ESPIII se mantiene porque sigue existiendo un riesgo continuo de propagación internacional de poliovirus salvaje tipo 1 (WPV1) y de poliovirus circulante derivado de la vacuna (cVDPV).

La Estrategia de Erradicación de la Poliomielitis 2022-2026 establece unos parámetros ambiciosos para medir los progresos realizados hacia la erradicación, incluyendo la interrupción de la transmisión de WPV1 y la notificación del aislamiento del último cVDPV2 para finales de 2023, así como certificar la erradicación de los WPV1 y validar la ausencia de cVDPV2 para finales de 2026. Sin embargo, estos objetivos no se alcanzaron en 2023 y tampoco en 2024^{34,35}.

La transmisión del WPV1 en el mundo está geográficamente limitada a los dos países endémicos: Afganistán y Pakistán. En 2024 se produjeron una expansión geográfica y una intensificación de la transmisión dentro de estos dos países: 25 casos en 2024 frente a 6 casos en 2023 en Afganistán, y 74 casos en 2024 frente a 6 casos en 2023 en Pakistán. La tendencia al alza de los casos de WPV1 y de las detecciones ambientales ha persistido en ambos países endémicos a lo largo de 2024.

Tanto Afganistán como Pakistán continúan implementando un calendario intensivo y sincronizado de campañas, para mejorar la cobertura de vacunación y responder de manera efectiva y oportuna a las detecciones de WPV1.

En 2024 se registraron 280 casos de cVDPV, de los cuales 11 fueron cVDPV1, 265 fueron cVDPV2 y 4 fueron cVDPV3. De los 11 casos de cVDPV1, 10 se notificaron en la República Democrática del Congo y uno en Mozambique. De los 265 casos de cVDPV2, 94 (36%) ocurrieron en Nigeria. Todos los casos de cVDPV3 fueron reportados en Guinea.

Además, 257 muestras ambientales resultaron positivas para cVDPV: 254 para cVDPV2 y tres para cVDPV3 (en Guayana Francesa).

El riesgo de brotes de cVDPV se debe principalmente a una combinación de inaccesibilidad, inseguridad, altas concentraciones de niños sin dosis de vacuna («cero dosis») o con vacunación incompleta, y desplazamientos continuos de la población.

Poliovirus en aguas residuales en países europeos^{36,37}

Entre septiembre y diciembre de 2024, en el marco de actividades de vigilancia ambiental sistemáticas y de investigación, se detectó cVDPV2 en muestras de aguas residuales de Finlandia, Alemania, Polonia, España y el Reino Unido. Esta es la primera vez que se detecta cVDPV2 en países europeos mediante vigilancia ambiental. Todas las cepas presentaban una relación genética, pero el análisis de secuencias mostró una alta diversidad genética entre las cepas identificadas en cada punto de tratamiento de aguas residuales y en cada país, así como una alta proximidad genética inesperada entre los aislamientos de diferentes países, por lo que hay que considerar una mayor distribución geográfica más allá de los puntos de muestreo positivos.

Aunque hasta la fecha no hay evidencia de que se haya producido una circulación local generalizada en Europa a partir de las importaciones de cVDPV2, estas podrían provocar brotes si el virus llega a personas no vacunadas.

En general, los cinco países que informaron la detección de cVDPV2 tienen una alta cobertura nacional de inmunización con tres dosis de la vacuna antipoliomielítica inactivada, pero todos muestran disparidades en las comunidades subnacionales (la cobertura subnacional para la tercera dosis de la vacuna antipoliomielítica en 2023 osciló entre el 43% y más del 99%), lo

que deja a algunas poblaciones con una vacunación insuficiente y vulnerables a la infección por el virus de la poliomielitis. El Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades recomienda a las autoridades de salud pública que refuercen los programas de vacunación infantil sistemática para alcanzar y mantener una cobertura de al menos el 90% en todos los niveles de la sociedad. También insta a realizar campañas oportunas de vacunación complementaria dirigidas a personas con un estado de vacunación incompleto o desconocido, especialmente en zonas con cobertura insuficiente o donde se haya detectado el virus mediante muestreo ambiental.

En España, la cobertura para la tercera dosis de vacuna contra la poliomielitis en el año 2024 fue del 94,04%, pero con importantes variaciones entre comunidades autónomas (del 72,75% al 100%)³⁸.

Hasta la fecha, no se han notificado casos de poliomielitis y Europa continúa libre de la enfermedad, pero los mencionados hallazgos exigen una mayor vigilancia.

La continua propagación de poliovirus en todo el mundo y el aumento de la frecuencia de detecciones de poliovirus en aguas residuales en el último año en Europa y otras regiones vecinas dificultan alcanzar el objetivo de la erradicación. Es fundamental disponer de sistemas de vigilancia sensibles que permitan detectar la presencia de poliovirus, estar preparados para actuar con rapidez si se detecta cualquier circulación, y estar comprometidos a mantener una cobertura de vacunación alta y homogénea en todas las comunidades.

Las últimas etapas de la estrategia mundial de erradicación de la poliomielitis abordan los desafíos de eliminar los poliovirus salvajes en los países endémicos y detener los brotes causados por los poliovirus circulantes derivados de la vacuna. El progreso hacia la erradicación de la poliomielitis requiere una continua colaboración internacional, con el compromiso de fortalecer la inmunización sistemática, aumentar la calidad de las actividades de inmunización suplementarias e implementar actividades de inmunización preventivas con vacuna bivalente oral, con o sin vacuna inactivada, en áreas con inmunización sistemática con cobertura crónicamente baja, y mejorar la vigilancia epidemiológica global.

SARAMPIÓN

Desde finales del año 2022 se detectó un aumento en el número de casos y brotes de sarampión en todo el mundo, que se ha mantenido en ascenso durante 2023, 2024 e inicios de 2025³⁹.

Desde principios de 2023, la Región Europea de la OMS ha experimentado un preocupante resurgimiento del sarampión, que puede atribuirse en gran medida a una disminución de la cobertura vacunal durante 2020-2022, por la pandemia de COVID-19⁴⁰.

En 2024 se notificaron 35.212 casos de sarampión en Europa, lo que supone un aumento notable (de diez veces) respecto a los 3973 casos notificados en 2023. La tasa general de notificación en 2024 fue de 77,4 casos por millón de habitantes, superior a los 9,1 de 2023, y superando los niveles prepandémicos de 2019 (27,2 casos por millón de habitantes). Rumanía registró la tasa de notificación más alta, con 1610,7 casos por millón de habitantes, lo que representa aproximadamente el 87% (30.692) de todos los casos en Europa, seguida de Austria (59,5 casos por millón de habitantes), Bélgica (44,9 casos por millón de habitantes) e Irlanda (39,6 casos por millón de habitantes).

Se han notificado casos de sarampión en todos los grupos de edad, siendo los lactantes menores de 1 año el grupo más afectado, con una tasa de notificación de 1175,4 casos por millón de habitantes, seguidos de los niños de 1 a 4 años (688,7 casos por millón). Los mayores de 14 años representaron el 26% del total de los casos notificados. Según los países, hasta un 28-53% de los casos correspondieron a mayores de 30 años. De los 23 fallecidos por sarampión notificados en 2024 (22 de ellos en Rumania), 14 fueron niños menores de 5 años.

De los casos con estado de vacunación conocido en 2024, el 87% no estaban vacunados; el 90% de los niños de entre 1 y 4 años no estaban vacunados. En muchos países, la cobertura de vacunación infantil contra el sarampión se mantiene por debajo del nivel recomendado para lograr y mantener la eliminación de la enfermedad (95% para cada una de las dos dosis recomendadas). En 2024, la cobertura media para la primera dosis de la vacuna contra el sarampión en Europa fue del 93,9%, frente al 94,2% en 2023. Solo cuatro países alcanzaron el umbral $\geq 95\%$ para la segunda dosis.

Es necesario intensificar los esfuerzos para aumentar la cobertura de vacunación, tanto en la inmunización infantil sistemática como en las campañas de vacunación de refuerzo en adolescentes y adultos que no se han vacunado anteriormente. Para ello, es fundamental implementar sistemas de información sobre inmunización digitalizados para identificar a las personas no vacunadas, y debe formar parte integral de los esfuerzos nacionales para mejorar el rendimiento y la gestión de los programas nacionales de inmunización. La vigilancia continua de alta calidad y la

investigación rápida de los brotes también son herramientas clave para supervisar de cerca la epidemiología del sarampión, y poder identificar y abordar las deficiencias de inmunidad en la población.

En España, en 2024, se registraron 217 casos confirmados. En el primer trimestre de 2025 han sido 179 los casos confirmados (57 importados, 69 relacionados y 53 más de origen desconocido o en investigación). El origen de los casos importados ha sido Marruecos en un 85,3%. Las comunidades autónomas más afectadas han sido Andalucía, el País Vasco, Cataluña y Melilla^{41,42}.

Entre las recomendaciones del Ministerio de Sanidad para evitar brotes de sarampión se encuentran el refuerzo de la vacunación, la identificación y la declaración precoz de los casos sospechosos, el inicio temprano de las medidas de control e investigación microbiológica de los casos sospechosos, la búsqueda activa de personas susceptibles, la mejora de la formación de los profesionales sanitarios y la sensibilización de la población general hacia la enfermedad y su prevención⁴³.

Es previsible que la probabilidad de exposición de la población residente en España al virus del sarampión, en nuestro territorio o en el contexto de viajes internacionales, siga aumentando debido al incremento de casos que está teniendo lugar en todo el mundo, y especialmente en algunos países de nuestro entorno. A pesar de esto, el riesgo de infección en la población general en España se mantiene bajo debido a las elevadas coberturas de vacunación: en el año 2024, del 96,65% para la primera dosis (78,37-99,99%, según la comunidad autónoma) y del 91,75% (63,57%-97,01%) para la segunda dosis³⁸. En el contexto actual, se debe continuar con los esfuerzos para alcanzar y mantener unas coberturas de vacunación por encima del 95% para las dos dosis en todo el territorio nacional.

TOSFERINA⁴⁴⁻⁴⁶

La tosferina se presenta generalmente en ondas epidémicas cada 3-5 años. Durante el periodo pandémico (2020-2022), la incidencia de tosferina se redujo de manera drástica, pero desde mediados del año 2023 y en particular en los primeros meses de 2024, en países de Europa, en los Estados Unidos de América y en otras zonas del mundo, la enfermedad experimentó un crecimiento del número de casos muy pronunciado que ha originado una intensa onda epidémica.

En España, entre octubre de 2023 y julio de 2024 se notificaron 25.012 casos de tosferina, siendo la onda epidémica más intensa de los últimos

25 años. El repunte de casos empezó en otoño (octubre) y se incrementó ostensiblemente durante los meses de invierno, lo que supone una modificación del patrón estacional clásico de la tosferina (generalmente la mayor acumulación de casos se registra en los meses cálidos).

La incidencia estimada entre enero y julio de 2024 fue de 97,5 casos por 100.000 habitantes, alcanzando el máximo a finales de febrero. El 54,7% de los casos fueron en mujeres. El 63,9% de los casos ocurrieron en menores de 15 años, siendo el grupo con más casos el de 10 a 14 años (el 33,3% del total; incidencia de 617,0 casos por 100.000 habitantes), seguido del grupo de 5 a 9 años (18,5% de los casos; incidencia de 401,0 casos por 100.000 habitantes); entre los 35 y los 54 años se observó un segundo acúmulo de casos (14,1%).

En general, los casos de tosferina notificados han sido leves; precisaron hospitalización el 2,9% de los afectados. El grupo de edad con mayor proporción de casos hospitalizados fue el de los menores de 1 año. Se notificaron cinco defunciones por tosferina asociadas al brote: un lactante menor de 1 mes sin condiciones de riesgo y dos lactantes prematuros, de 2 y 3 meses de edad, cuyas madres no estaban adecuadamente vacunadas, y dos adultos mayores con enfermedades subyacentes.

El 83,2% de los pacientes estaban vacunados. En los menores de 15 años, el porcentaje de vacunados asciende hasta el 92,6%. El grupo de edad con mayor porcentaje de vacunados es el de 10 a 14 años, con el 95,1% de los casos vacunados, seguido del grupo de 5 a 9 años, con el 93,6%.

En caso de brote, la prioridad en salud pública es la prevención de las hospitalizaciones y de las muertes en los niños menores de 1 año; resulta fundamental vigilar las coberturas de vacunación en las gestantes y en los niños en el primer año de vida. Es importante que la población infantil se vacune a la edad indicada en el calendario (2, 4 y 11 meses), y que si se ha perdido alguna dosis puedan ser identificados y recaptados para recibir las dosis tan pronto como sea posible. Para reforzar la protección del adolescente, el Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría recomienda adelantar una dosis de Tdpa a los 10-12 años; algunas comunidades autónomas, como Andalucía, Asturias, Canarias, Cataluña y Madrid, también incluyen en sus calendarios de vacunación una dosis de Tdpa a partir de los 10 años. A las embarazadas se les recomienda vacunarse preferentemente en la semana 27-28 de gestación, y antes si hay amenaza de parto prematuro, para asegurar una adecuada protección del recién nacido frente a la tosferina.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Chikungunya virus disease worldwide overview. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/chikungunya-monthly>.
2. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Sanidad Exterior. Alerta sanitaria internacional 108/2025. Chikungunya en la Reunión (Francia), Act n.º 13. 11 de abril de 2025.
3. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Sanidad Exterior. Alerta sanitaria internacional 171/2025. Chikungunya en la Reunión (Francia), Act n.º 15. 29 de mayo de 2025.
4. World Health Organization. Multi-country outbreak of cholera. External Situation Report n. 22. 24 January 2025. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-cholera-outbreak--external-situation-report--22---24-january-2025>.
5. Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica. Cólera en la Región de las Américas. 26 de abril de 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-colera-region-americas-26-abril-2024>.
6. Frank C, Jenkins C, Weis JM, Brilmayer A, Schoeps A, Dupke S, et al. Cholera due to exposure in Europe associated with consumption of holy water from Ethiopia, January to February 2025. *Euro Surveill.* 2025;30:2500234.
7. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Sanidad Exterior. Alerta sanitaria internacional 113/2025. Cólera en Etiopía. 6 de abril de 2025.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Dengue worldwide overview. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>.
9. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Alerta epidemiológica: aumento de casos de dengue en la Región de las Américas. 7 de octubre de 2024. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-aumento-casos-dengue-region-americas-7-octubre-2024>.
10. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. CIBERESP. Informe epidemiológico sobre la situación de dengue en España. Año 2024. Madrid, 30 mayo 2025. Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/informe_renave_dengue-2024.
11. Ministerio de Sanidad. Plan Nacional de Prevención, Vigilancia y Control de las enfermedades transmitidas por vectores. Parte I. Enfermedades transmitidas por Aedes. Parte II: Enfermedades transmitidas por Culex. Abril de 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/preparacionRespuesta/docs/PLAN_DE_VECTORES.pdf.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Locally acquired dengue in 2024 in mainland France. CDTR 2024; Week 45, 2-8 November 2024. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Communicable-disease-threats-report-week-45-2024.pdf>.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Locally-acquired dengue infection in Italy – 2024. CDTR 2024; Week 46, 9-15 November 2024. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-9-15-november-2024-week-46>.
14. Nigeria Centre for Disease Control and Prevention. An update of diphtheria outbreak in Nigeria. Weekly diphtheria situation report as of 16th March 2025 (Epi-Week 11, 2025). Disponible en: <https://ncdc.gov.ng/diseases/sitreps/?cat=18&name=An%20Update%20of%20Diphtheria%20Outbreak%20in%20Nigeria>.

15. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Sanidad Exterior. Alerta Sanitaria Internacional 6/2024. Difteria en Guinea. 29 diciembre 2024.
16. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Sanidad Exterior. Alerta Sanitaria Internacional 293/2024. Enfermedad por virus de Marburg-Ruanda. 19 de diciembre de 2024.
17. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Sanidad Exterior. Alerta Sanitaria Internacional 68/2025. Enfermedad por virus de Marburg-Tanzania. 13 de marzo de 2025.
18. Robinson M, Crain J, Kendall B, Alexander V, Diskin E, Saady D, et al. Statewide outbreak of *Neisseria meningitidis* serogroup Y, sequence type 1466 — Virginia, 2022–2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73:973–7.
19. Vachon MS, Barret AS, Lucidarme J, Neatherlin J, Rubis AB, Howie RL, et al. Cases of meningococcal disease associated with travel to Saudi Arabia for Umrah Pilgrimage – United States, United Kingdom, and France, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73:514–6.
20. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Sanidad Exterior. Alerta Sanitaria Internacional 128/2024. Meningitis importada de Arabia Saudí. 30 mayo 2024.
21. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Sanidad Exterior. Alerta Sanitaria Internacional 87/2025. Enfermedad meningocócica invasiva – Arabia Saudí. 28 marzo 2025.
22. Kindom of Saudi Arabia. Ministry of Health. Health requirements and recommendations for travelers to Saudi Arabia for Hajj (2025). Disponible en: https://www.moh.gov.sa/HealthAwareness/Pilgrims_Health/Documents/Hajj-Health-Requirements-English-language.pdf.
23. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Alerta epidemiológica. Fiebre amarilla en la Región de las Américas, 3 de febrero de 2025. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2025. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-fiebre-amarilla-region-americas-3-febrero-2025>.
24. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Alerta epidemiológica. Fiebre amarilla en la Región de las Américas, 26 de marzo de 2025. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2025. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-fiebre-amarilla-region-americas-26-marzo-2025>.
25. Gobierno de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Declaración de emergencia sanitaria en todo el territorio nacional por aumento en los casos de fiebre amarilla. 17 de abril de 2025. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/CC/Noticias/2025/Paginas/emergencia-sanitaria-en-todo-el-territorio-nacional-por-aumento-en-los-casos-de-fiebre-amarilla.aspx#:~:text=Bogot%C3%A1%20D.C.%2C%2017%20de%20abril,de%20expansi%C3%B3n%20hacia%20centros%20urbanos>.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Travelers' health. Yellow fever in South America. April 2025. Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/level2/yellow-fever-south-america>.
27. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Ministerio de Sanidad. Evaluación rápida de riesgo. Situación mundial de la gripe aviar A(H5N1). Riesgo para España. 4.ª actualización. 11 de junio de 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/gripeAviar/docs/20240611_ERR_Gripe_aviar.pdf.
28. Centers for Disease Control and Prevention. A(H5N1) bird flu response update April 16, 2025. Disponible en: <https://www.cdc.gov/bird-flu/situation-summary/index.html>.

29. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Ministerio de Sanidad. Aumento de casos de hepatitis A en España. Evaluación rápida de riesgo. 20 de diciembre de 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ca/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/hepatitis/docs/20241220_ERR_HepatitisA.pdf.
30. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Boletín Semanal en Red. Número 20. Año 2025. Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/is_n-20-20250513_web.
31. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Expansión del clado I del virus Mpox en algunos países de África. Evaluación rápida de riesgo. Madrid, 22 de agosto de 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/alertaMonkeypox/docs/20240822_ERR_Monkeypox.pdf.
32. World Health Organization. Multi-country outbreak of Mpox. External Situation Report n.º 50. 11 April 2025. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-mpox--external-situation-report--50---11-april-2025>.
33. Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Situación epidemiológica de los casos de Mpox en España. SiViES, 22 de abril de 2025. Disponible en: <https://cne.isciii.es/documents/d/cne/situacion-epidemiologica-de-los-casos-de-mpox-20250422>.
34. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de erradicación de la poliomielitis 2022-2026: resumen ejecutivo. Ginebra: OMS; 2021. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345645/9789240026049-spa.pdf>.
35. Global Polio Eradication Initiative. About polio. Disponible en: <https://polioeradication.org/>.
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the risk to public health of multiple detections of circulating vaccine-derived poliovirus type 2 (cVDPV2) in wastewater in the EU/EEA. 30 January 2025. ECDC: Stockholm; 2025. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/assessing-risk-public-health-detection-poliovirus-wastewater.pdf>.
37. Rendi-Wagner P, Kluge H. Poliovirus detections in Europe — urgent action needed to keep Europe polio-free. *Euro Surveill*. 2025;30:2500076.
38. Ministerio de Sanidad. Portal Estadístico. Sistema de Información de Vacunaciones (SIVAMIN). Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/S/sivamin>.
39. World Health Organization. Measles and rubella global update. April 2025. Disponible en: www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/immunization-analysis-and-insights/surveillance/monitoring/provisional-monthly-measles-and-rubella-data.
40. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles. En: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2024. Stockholm: ECDC; 2025. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/measles-annual-epidemiological-report-2024>.
41. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Clasificación de los casos sospechosos de sarampión. Boletín Semanal en Red. Número 17. Año 2025. Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/is_n-17-20250422_web.
42. Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones. Situación del sarampión en España, abril de 2025. 21 de abril de 2025. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/situacion-del-sarampion-en-espana-abril-de-2025>.
43. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Ministerio de Sanidad. Implicaciones para España del aumento de casos y brotes de sarampión a nivel mundial y

- europeo. Evaluación rápida de riesgo, 1.^a actualización. Madrid, 7 de marzo de 2025. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/sarampion/docs/20250307_Sarampion_ERR.pdf.
44. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. Instituto de Salud Carlos III. Brote de tosferina, España 2023-2024. Datos provisionales a 8 de julio de 2024. Madrid, julio de 2024. Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/informe_tosferina_brote_2023-2024-23-julio-2024.
45. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. Instituto de Salud Carlos III. Brote de tosferina, España 2023-2024. Datos provisionales a 10 de diciembre de 2024. Madrid, diciembre de 2024. Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/brote_tosferina_2023-2024_10-diciembre-de-2024.

Nuevas vacunas

Vacuna neumocócica conjugada 21-valente

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) representan una carga significativa de enfermedad, especialmente en niños menores de 1 año, en adultos mayores de 60 años y en personas con comorbilidad¹⁻³. El uso de las vacunas antineumocócicas ha supuesto un avance en la prevención frente a la enfermedad neumocócica, incluyendo la neumonía, la meningitis y la sepsis. Las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC), tras su introducción en los años 2000, han ido evolucionando para incluir los serotipos más prevalentes de acuerdo con la epidemiología observada^{4,5}.

Como consecuencia de la inclusión de dichas vacunas en los calendarios de vacunación infantil, se ha observado una disminución de la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) tanto en población pediátrica como en población adulta⁴. Sin embargo, existe todavía una necesidad médica no cubierta en la prevención de la ENI en el adulto y de mejora de las estrategias dirigidas al adulto.

En este capítulo abordaremos una estrategia innovadora en la prevención de la ENI en los adultos: la VNC 21-valente (VNC-21).

¿POR QUÉ ES NECESARIO MEJORAR LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA EN LOS ADULTOS?

En los adultos, según datos recientes, la tasa de hospitalización por enfermedad neumocócica aumenta a partir de los 60 años¹. Además, la pre-

sencia de enfermedades subyacentes, frecuentemente asociada con la edad, supone un factor de riesgo para las infecciones causadas por el neumococo. Entre las condiciones que aumentan la morbilidad y la mortalidad por enfermedad neumocócica se encuentran aquellas que comprometen el sistema inmunitario, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o la inmunosupresión, y otras como las enfermedades cardiopulmonares, cerebrovasculares y respiratorias, la hipertensión arterial, la insuficiencia renal, el cáncer y la diabetes¹⁻³.

La epidemiología de la ENI en España, según los datos publicados en 2023, pone de manifiesto una diferente distribución de serotipos entre las poblaciones adulta y pediátrica. Por tanto, se requieren distintos abordajes para alcanzar una mayor cobertura de la enfermedad^{4,5}. Adicionalmente, se ha observado que la introducción de las VNC en los programas de vacunación infantil ha contribuido a reducir la carga de enfermedad no solo en los niños, sino también en los adultos por la protección indirecta, al disminuir la transmisión del patógeno^{6,7}.

LA VACUNA NEUMOCÓCICA CONJUGADA 21-VALENTE

La VNC-21 es una vacuna que contiene 21 polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* conjugados individualmente con la proteína transportadora CRM₁₉₇, que es una mutante no tóxica de la toxina diftérica (procedente de *Corynebacterium diphtheriae* C7). Una dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente 65 µg de proteína transportadora y 4 µg de cada uno de los 21 polisacáridos neumocócicos, sin adyuvante. Los serotipos incluidos en la vacuna son los siguientes: 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B (serotipo 15B de-O-acetilado, similar al serotipo 15C, denominado a partir de ahora 15C), 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F y 35B (Fig. 1).

El análisis de los casos de ENI en España en 2023 en adultos desvela que los serotipos más frecuentes en población adulta son el 3 y el 8, que suponen más del 30% del total^{4,5}. Más de la mitad de los casos en adultos fueron en mayores de 65 años. En este grupo de edad, los 21 serotipos contenidos en la vacuna fueron causantes de aproximadamente el 80% de los casos de ENI. Esto supone que la VNC-21 proporcionaría una cobertura potencial frente a la ENI mayor que otras vacunas neumocócicas autorizadas, como la de polisacáridos 23-valente (VNP-23), cuya composición proporciona una cobertura teórica de aproximadamente el 70%, o la VNC-20,

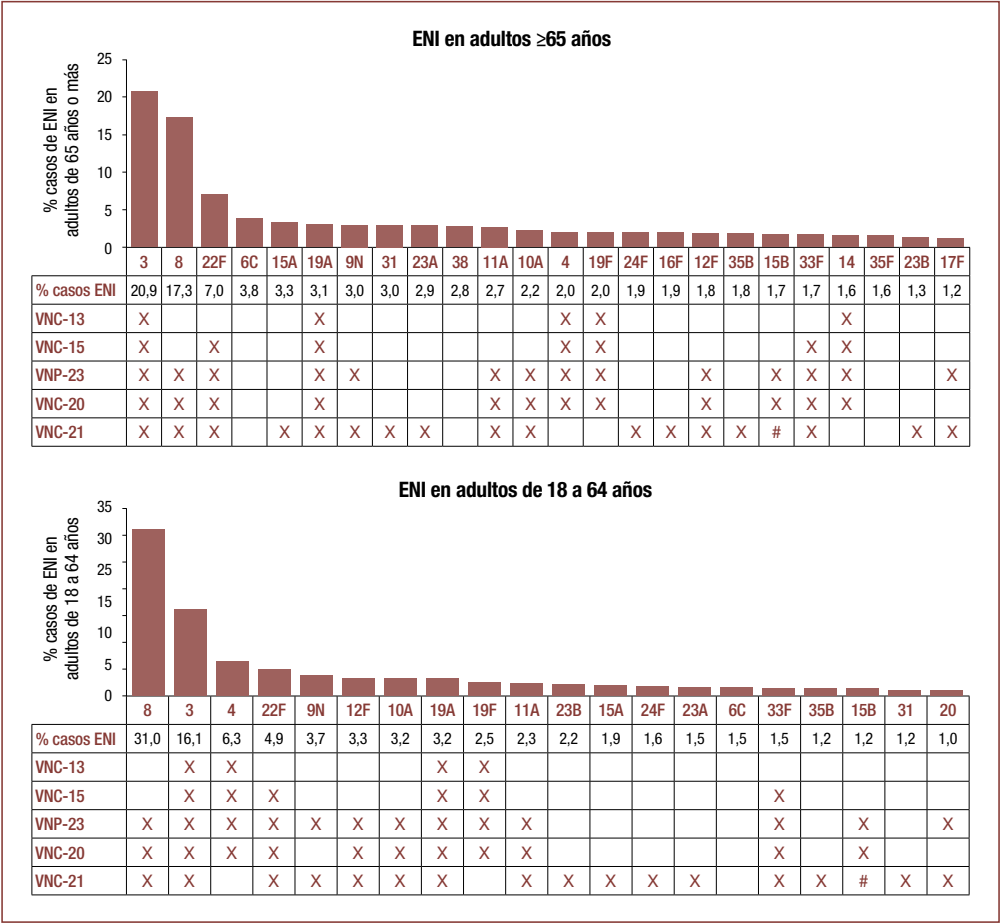


Figura 3. Distribución de serotipos en los casos de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en adultos en España en 2023, y cobertura teórica de las vacunas frente a cada serotipo. X: inclusión en la composición. #: reactividad cruzada demostrada.

con una cobertura teórica de aproximadamente el 65% de los casos de ENI en adultos mayores de 65 años en España, según datos epidemiológicos de la temporada 2023^{4,5}.

La VNC-21 incluye ocho serotipos únicos (15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31 y 35B) que no se encuentran en ninguna otra vacuna neumocócica autorizada y que en 2023 se asociaron con el 17% de los casos de ENI en mayores de 65 años en España. La VNC-21, en comparación con la VNC-20, contiene 11 serotipos exclusivos: los ocho serotipos únicos y tres serotipos adicionales (9N, 17F y 20A); esto le proporciona una diferencia de

cobertura potencial del 21,73% de los casos de ENI en mayores de 65 años. El análisis complementario para este grupo de edad de mayores de 65 años indica una diferencia de cobertura potencial del 6,86% de casos debidos a los serotipos contenidos en la VNC-20 y no en la VNC-21.

Programa clínico de fase 3

El desarrollo clínico de la VNC-21 ha sido respaldado por un programa muy completo y robusto que incluye nueve ensayos clínicos, de los cuales ocho son estudios que evalúan la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna en adultos a partir de 18 años, y el otro evalúa la inmunogenicidad y la seguridad en población pediátrica de riesgo a partir de 2 años (NCT06177912).

El estudio STRIDE-3 (NCT05425732) fue el ensayo clínico de registro que evaluó la inmunogenicidad y la seguridad de la VNC-21 comparada con la VCN-20 en adultos que no habían recibido previamente ninguna vacuna neumocócica. El estudio STRIDE-10 (NCT05569954) también fue un ensayo clínico de registro que evaluó la inmunogenicidad y la seguridad de la VNC-21, en este caso comparada con la VNP-23, en adultos mayores de 50 años que no habían sido previamente vacunados. El estudio STRIDE-9 (NCT05633992) evaluó la inmunogenicidad y la seguridad de la VNC-21 en comparación con la VNP-23 en adultos mayores de 65 años que no habían sido previamente vacunados. El estudio STRIDE-5 (NCT05526716) evaluó la inmunogenicidad y la seguridad de la VNC-21 en coadministración con la vacuna contra la gripe. El estudio STRIDE-6 (NCT05420961) evaluó la inmunogenicidad y la seguridad de la VNC-21 en adultos mayores de 50 años que habían sido vacunados previamente con otras vacunas neumocócicas. En el estudio STRIDE-4 (NCT05464420) se evaluó la consistencia de lotes en población adulta entre 18 y 49 años. Por último, un aspecto relevante del programa clínico de la VNC-21 fue la evaluación de la inmunogenicidad en poblaciones especiales, que se llevó a cabo en el estudio STRIDE-7 (NCT05393037) en adultos con VIH y en el estudio STRIDE-8 (NCT05696080) en adultos con alguna condición de riesgo.

En estos ensayos clínicos se determinó la respuesta inmunitaria para cada serotipo a los 30 días de la vacunación, siendo el objetivo primario la medida de los títulos medios geométricos de anticuerpos funcionales utilizando un ensayo de actividad opsonofagocítica (OPA GMT, por sus

siglas en inglés). Este parámetro se acepta como una medida subrogada de la protección contra la enfermedad neumocócica al no haberse definido correlatos de protección específicos para cada serotipo. Para la comparación entre vacunas se evaluó la no inferioridad o la superioridad de la VNC-21 frente al comparador para cada serotipo, según lo establecido en el diseño del estudio. Con el fin de cumplir el criterio estadístico de no inferioridad, el límite inferior del intervalo de confianza del 95% del cociente VNC-21/comparador de las OPA GMT debía ser $>0,5$; para la superioridad, se definió que este límite debía ser $>2,0$. El porcentaje de participantes que mostraron un aumento de las respuestas OPA GMT de cuatro veces o más tras la vacunación también se empleó como medida inmunológica indirecta de la protección, y se estableció una diferencia $\geq 10\%$ para confirmar la superioridad de la vacuna.

Ensayo clínico STRIDE-3

Este ensayo clínico de registro evaluó la eficacia y la seguridad de la VNC-21 basándose en la inmunogenicidad inducida por la vacuna en comparación con la VNC-20, que era la vacuna neumocócica autorizada de mayor valencia hasta la llegada de la VNC-21. Se trata de un ensayo clínico doble ciego, controlado y aleatorizado, con población adulta que no había recibido previamente ninguna vacuna neumocócica. Aproximadamente 2300 adultos mayores de 50 años fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir VNC-21 o VNC-20, y una segunda cohorte de adultos de entre 18 y 49 años fueron aleatorizados 2:1 para recibir VNC-21 o VNC-20, con el objetivo de evaluar la inmunogenicidad puente entre los adultos jóvenes y los adultos mayores⁸.

En los adultos de 50 años o más, la VNC-21 cumplió el criterio de no inferioridad para todos y cada uno de los 10 serotipos comunes a ambas vacunas según el cociente de OPA GMT (VNC-21/VNC-20), y el criterio de superioridad para todos los serotipos incluidos en la VNC-21 excepto el 15C (Fig. 2). La VNC-21 cumplió el criterio de superioridad en comparación con la VNC-20 para 10 de los 11 serotipos adicionales (excepto el 15C), según lo determinado por la proporción de personas que lograron un aumento de al menos cuatro veces en las respuestas de OPA desde la prevacunación hasta 1 mes después de recibir la vacuna⁸. La VNC-20 contiene el serotipo 15B y se ha observado una reacción inmunitaria cruzada entre los serotipos 15B y 15C. Esta misma respuesta inmunitaria cruzada sería la causa de que la VNC-21 también induzca respuesta inmunitaria

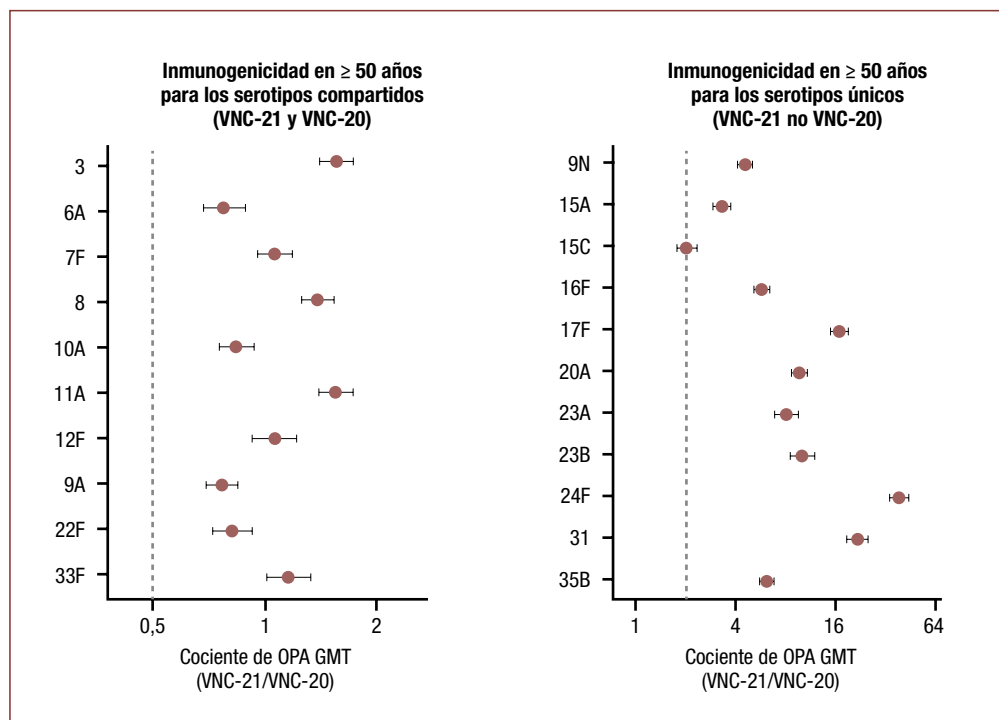


Figura 2. Resultados del estudio STRIDE-3. Análisis de no inferioridad para los serotipos compartidos y de superioridad para los serotipos únicos mediante el cociente de OPA GMT para VNC-21/VNC-20 a los 30 días de la vacunación en adultos de 50 años o más.

frente al serotipo 15B, que tanto la Food and Drug Administration como la Agencia Europea de Medicamentos han incluido dentro de la ficha técnica de la vacuna como uno de los serotipos frente a los que ofrece protección.

En esta cohorte de participantes de 50 años o más, la asignación aleatoria 1:1 a VNC-20 o VNC-21 se realizó de forma estratificada por la edad, lo que permitió realizar un análisis en tres subgrupos: de 50 a 64 años, de 65 a 74 años y de 75 años o más. Este análisis es en particular relevante dado que la carga de la enfermedad neumocócica aumenta con la edad. Los resultados demostraron que la VNC-21 fue inmunógena para los 21 serotipos incluidos en la vacuna en todos los subgrupos de edad, siendo concordantes con los del análisis del grupo conjunto de adultos a partir de 50 años⁹. La inmunogenicidad de la VNC-21 en población adulta menor de 50 años se demostró mediante un estudio de inmunogenicidad puente, en comparación con el grupo de 50 a 64 años⁸. Tanto en los adultos jóvenes como en los mayores, la VNC-21 fue bien tolerada y mostró un perfil de

seguridad comparable al de la VNC-20, con porcentajes similares de participantes que presentaron los eventos adversos solicitados relacionados con la vacuna⁸.

Estudio STRIDE-6

Este estudio se diseñó considerando que parte de la población adulta ya ha recibido una o varias vacunas neumocócicas en los últimos años. Evaluó la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de la VNC-21 en adultos que habían recibido previamente una vacuna neumocócica, e incluyó más de 700 adultos a partir de 50 años vacunados al menos 1 año antes de la entrada en el estudio con otras vacunas neumocócicas. Según la vacuna previamente recibida, se dividió a los participantes en tres cohortes. La primera la formaron los vacunados con VNP-23 y fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir VNC-21 o VNC-15. La segunda cohorte estuvo compuesta por adultos que habían recibido previamente VNC-13 y se les asignó aleatoriamente VNC-21 o VNP-23 en una proporción 2:1. Por último, todos aquellos que habían recibido cualquier otra pauta de vacunación (VNC-15, VNC-20 o secuencial con VNP-23 + VNC-13, VNC-13 + VNP-23 o VNC-15 + VNP-23) se agruparon en una tercera cohorte que fue vacunada con VNC-21. Aproximadamente el 70% de los participantes tenían 65 años o más, y la mayoría habían recibido su última vacunación neumocócica en los últimos 4 años antes de la inclusión en el estudio¹⁰.

Los resultados de OPA GMT mostraron que la VNC-21 induce una inmunogenicidad robusta para los 21 serotipos contenidos en la vacuna, independientemente de la vacunación recibida con anterioridad (Fig. 3)¹⁰.

Se realizó también una estratificación de las cohortes según el tiempo transcurrido desde la vacunación previa. La cohorte 1 se dividió en tres subgrupos (de 1 a 4 años, de 5 a 9 años y de 10 o más años desde su última vacuna) y las otras dos cohortes en dos subgrupos (de 1 a 4 años y de 5 o más años). Según los OPA GMT, la respuesta inmunitaria inducida por la VNC-21 era consistente en los distintos subgrupos, indicando que es inmunógena para los 21 serotipos que contiene independientemente del tiempo transcurrido desde la vacunación anterior¹⁰.

Estudio STRIDE-8

Como ya se ha mencionado, el riesgo de enfermedad neumocócica es mayor en los adultos con enfermedades crónicas subyacentes. Para evaluar

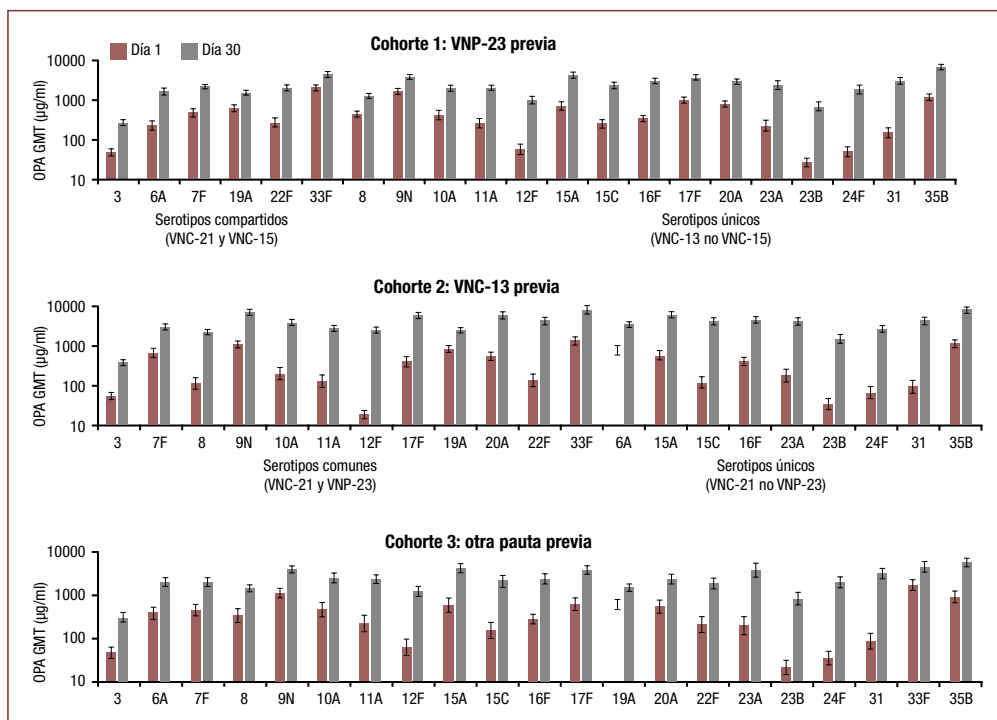


Figura 3. Resultados del estudio STRIDE-6. Análisis de las OPA GMT antes y 30 días después de la vacunación con VNC-21 en las tres cohortes de pacientes.

la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de la VNC-21 en esta población se llevó a cabo este estudio, en el que la VNC-21 se comparó con la administración secuencial de VNC-15 + VNP-23.

Se incluyeron unos 500 adultos de 18 a 64 años no vacunados previamente y con una o más enfermedades crónicas subyacentes, tales como enfermedades cardíacas, renales, hepáticas y pulmonares, y diabetes *mellitus*. La edad media de los participantes fue de 53 años y aproximadamente el 16% tenían más de una patología. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en una proporción 3:1 para recibir VNC-21 seguida de placebo en la semana 8 o para recibir una dosis de VNC-15 seguida de una dosis de VNP-23 en la semana 8 (VNC-15 + VNP-23). La asignación se realizó de manera estratificada por condición médica¹¹.

Según la evaluación de las OPA GMT, la respuesta inmunitaria con VNC-21 fue similar a la obtenida con VNC-15 + VNP-23 para los 13 serotipos comunes a VNC-21 y VNC-15 + VNP-23, y mayor para los ocho serotipos únicos de la VNC-21. El mismo resultado se observó en cuanto a

la proporción de participantes con un aumento de al menos cuatro veces en las OPA GMT a los 30 días de la vacunación. La vacuna fue bien tolerada y con un perfil de seguridad comparable al de las vacunas de estudio, y hubo un menor porcentaje de participantes con efectos adversos en el grupo de VNC-21¹¹.

Estudio STRIDE-5

En la práctica clínica es frecuente la coadministración de vacunas, lo cual ayuda a aumentar las coberturas de vacunación. Este estudio evaluó la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de la VNC-21 en administración concomitante con la vacuna tetravalente frente a la gripe en adultos sanos de 50 años o más de edad. Se aleatorizaron más de 1000 participantes en una proporción 1:1 para recibir VNC-21 y vacuna tetravalente frente a la gripe de forma simultánea o secuencial. Los resultados mostraron que ambas vacunas se pueden administrar de manera concomitante. La VNC-21 cumplió con el objetivo primario de inmunogenicidad para todos los serotipos excepto el 23B (el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para el cociente de GMT de OPA [grupo concomitante/grupo secuencial] fue $>0,5$) y la vacuna tetravalente frente a la gripe cumplió el criterio para tres de las cuatro cepas que contiene (el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para el cociente de inhibición de hemaglutinación [concomitante/secundario] fue $>0,67$). La seguridad, evaluada según el porcentaje de participantes con eventos adversos en el sitio de inyección, sistémicos, relacionados con la vacuna y graves, fue comparable en ambos grupos¹².

CONCLUSIÓN

En su conjunto, los resultados de los ensayos que componen el programa clínico de fase 3 de la VNC-21 han demostrado que induce una respuesta inmunitaria robusta frente a los 21 tipos de *S. pneumoniae* que contiene y frente a un serotipo adicional (15B), por reactividad cruzada según la producción de anticuerpos observada tras la vacunación en distintos grupos de adultos. En resumen, la inmunogenicidad y la seguridad de la VNC-21 han quedado demostradas en adultos de diferentes edades, en adultos no vacunados previamente y en los que ya han recibido una vacuna antineumocócica, en adultos sanos, en población vulnerable con alguna condición de riesgo, en pacientes con VIH, en adultos que reciben la vacuna de forma

concomitante con la de la gripe y en los que lo hacen de manera secuencial, y en población pediátrica de riesgo.

Basándose en los resultados de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna descritos en este capítulo, la VNC-21 ha sido aprobada en los Estados Unidos de América, Canadá, Australia y la Unión Europea. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido la autorización para la prevención, en adultos mayores de 18 años, de la ENI y de la neumonía causadas por *S. pneumoniae*. Cabe señalar que la VNC-21 ha sido diseñada específicamente para población adulta y contiene los serotipos más prevalentes asociados con la enfermedad neumocócica en dicha población, lo que supone una estrategia de vacunación innovadora y única en la prevención de la ENI en los adultos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gil-Prieto R, Hernández-Barrera V, Marín-García P, González-Escalada A, Gil-de-Miguel A. Hospital burden of pneumococcal disease in Spain (2016–2022): a retrospective study. *Hum Vaccin Immunother*. 2025;21:2437915.
2. Chen H, Matsumoto H, Horita N, Hara Y, Kobayashi N, Kaneko T. Prognostic factors for mortality in invasive pneumococcal disease in adult: a system review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11:11865.
3. Grant LR, Meche A, McGrath L, Miles A, Alfred T, Yan Q, et al. Risk of Pneumococcal disease in US adults by age and risk profile. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10:ofad192.
4. Pérez-García C, Sempere J, de Miguel S, Hita S, Úbeda A, Vidal EJ, et al. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Spain exploring the impact of the COVID-19 pandemic (2019–2023). *J Infect*. 2024;89:106204.
5. Soler-Soneira M, Del-Águila-Mejía J, Acosta-Gutiérrez M, Sastre-García M, Amillategui-Dos-Santos R, Cano Portero R. Enfermedad neumocócica invasiva en España en 2023. *Bol Epidemiol Sem*. 2024;32:74–93.
6. Davis SM, Deloria-Knoll M, Kassa HT, O'Brien KL. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: review of evidence on indirect effects. *Vaccine*. 2013;32:133–45.
7. Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine among adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2019;69:34–49.
8. Platt HL, Bruno C, Buntinx E, Pelayo E, García-Huidobro D, Barranco-Santana EA, et al.; STRIDE-3 Study Group. Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult pneumococcal conjugate vaccine, V116 (STRIDE-3): a randomised, double-blind, active comparator controlled, international phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2024;24:1141–50.
9. Li J, Bruno C, Fernsler D, Morgan L, Waleed M, Platt H. Immunogenicity of V116 (21-valent PCV), in pneumococcal vaccine-naïve adults 50–64, 65–74, and ≥75 years of age: subgroup analysis of a randomized phase 3 trial (STRIDE-3). Presented at the

- International Society of Pneumonia & Pneumococcal Diseases (ISPPD); Cape Town, South Africa; March 17–20, 2024.
10. Scott P, Haranaka M, Choi JH, Stacey H, Dionne M, Greenberg D, et al.; STRIDE-6 Study Group. A phase 3 clinical study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V116 in pneumococcal vaccine-experienced adults 50 years of age or older (STRIDE-6). *Clin Infect Dis.* 2024;79:1366–74.
 11. Scott P, Pathirana J, Kato A, Tytus R, Pérez CM, Gilchrist NL, et al. A phase 3, randomized trial investigating the safety, tolerability, and immunogenicity of V116, an investigational adult-specific pneumococcal conjugate vaccine, in pneumococcal vaccine-naïve adults 18–64 years of age with increased risk for pneumococcal disease. Presented at the Infections Disease Society of America's IDWeek, October 16–19, 2024; Los Angeles, CA, USA.
 12. Omole T, Weinberg A, Fernández B, Azizad M, Pragalos A, Greenberg D, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate safety, tolerability, and immunogenicity of V116 administered concomitantly with influenza vaccine in adults ≥ 50 years (STRIDE-5). Presented at the International Society of Pneumonia & Pneumococcal Diseases (ISPPD); Cape Town, South Africa; March 17–20, 2024.

Vacunas frente al virus Chikungunya

INTRODUCCIÓN

El virus Chikungunya (CHIKV), que se transmite a los humanos por mosquitos infectados, produce una enfermedad que cursa con fiebre y dolor articular, a menudo grave. El CHIKV ha causado grandes brotes y casos esporádicos, principalmente en América, Asia y África, y también brotes ocasionales en Europa¹. Aunque rara vez es fatal, la infección por CHIKV causa una enfermedad sintomática en la mayoría de las personas infectadas.

Chikungunya significa «el hombre que camina encorvado», en alusión al dolor articular provocado por la infección, y deriva del verbo *kungunya*, que significa «caminar inclinado o retorcido» en la lengua bantú (Makonde) hablada en el sur de Tanzania y el norte de Mozambique.

El CHIKV fue identificado por primera vez en Tanzania en 1952 y posteriormente en otros países de África y Asia. Se produjeron grandes brotes urbanos en Asia en la década de 1970, pero desde 2004 los brotes de Chikungunya se han vuelto más frecuentes y generalizados, especialmente en los países del Índico, Asia y Sudamérica. Los primeros casos y brotes en América se identificaron a finales de 2013 y ya en 2015 afectaba a la mayoría de los países de la región. En Europa se han descrito brotes de casos autóctonos en Italia y Francia desde 2007. Hasta diciembre de 2024, al menos 119 países de Asia, África, América y Europa han identificado transmisión local de CHIKV^{1,2} (Fig. 1).

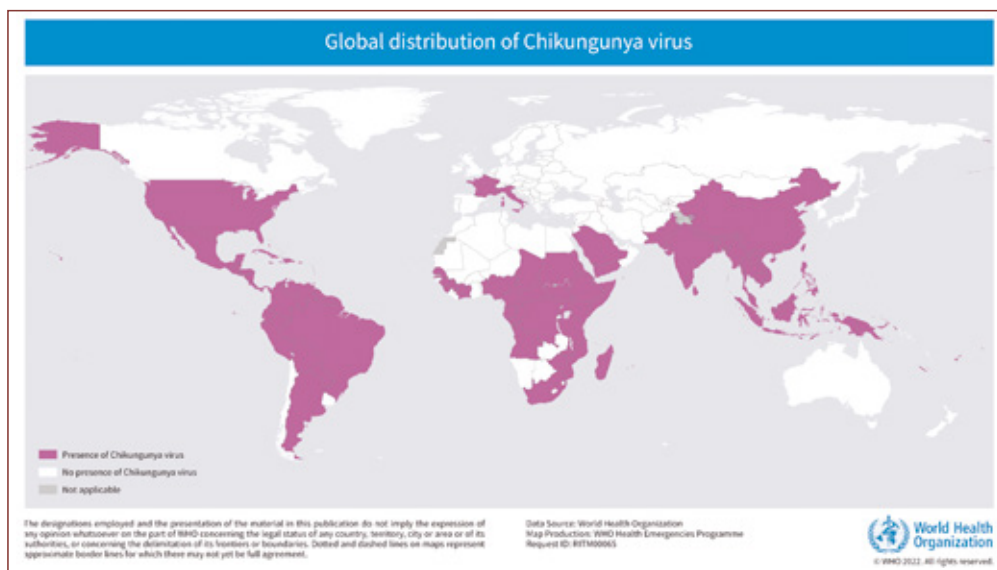


Figura 1. Distribución mundial de los casos notificados de Chikungunya. Organización Mundial de la Salud, 2022.

El Chikungunya es un problema de salud pública significativo, que aún requiere avances en la comprensión de la patogénesis, la transmisión y el diagnóstico, así como en el desarrollo de medicamentos antivirales y vacunas eficaces que permitan mitigar su impacto³. Recientemente se han desarrollado dos vacunas, ya autorizadas en Europa y en otras regiones¹: Ixchiq® y Vimkunya®.

EL VIRUS CHIKUNGUNYA

El CHIKV es un alfavirus de la familia *Togaviridae* con cápside icosaédrica. Es un virus de ARN monocatenario, de sentido positivo envuelto, y es el alfavirus más prevalente en los humanos⁴.

Aunque el CHIKV tiene un único serotipo, se han descrito cuatro genotipos o linajes genéticos principales: 1) África Occidental [WA], 2) Centro-Sudáfrica Oriental [ECSA], 3) Asia y 4) Océano Índico [IOL].

El CHIKV está constituido por cuatro proteínas no estructurales (nsP1, nsP2, nsP3 y nsP4) y cinco proteínas estructurales (cápside [C], péptido 6K y proteínas de envoltura E1, E2 y E3). Las proteínas envoltantes son las principales dianas de los anticuerpos generados en la respuesta inmunitaria del huésped: E1 facilita la fusión de membrana y E2 permite la unión

del receptor celular a las células diana. El CHIKV forma parte del complejo antigénico del virus del bosque de Semliki, el cual puede inducir inmunidad adaptativa cruzada frente a otros alfavirus emergentes, incluidos los virus O'nyong-nyong, Mayaro, Una y Ross River⁵.

El virus se originó en África, hace más de 500 años, a partir de un linaje ancestral común que dio lugar a dos ramas principales: WA y ECSA. El linaje ECSA se extendió fuera de África y provocó numerosas epidemias urbanas en Asia hace casi 150 años, mientras que el linaje WA produjo brotes locales en África. Posteriormente, el linaje ECSA siguió circulando en Asia y evolucionó hacia un genotipo separado conocido como linaje asiático⁶. A principios de 2000, el linaje ECSA se expandió a las islas del Océano Índico, la India y el sudeste asiático, ocasionando una epidemia sin precedentes. Durante esta expansión surgió una nueva variante del virus con una mutación clave en la proteína E1 (A226V), que consiste en el reemplazo de alanina por valina en la posición 226. Esta mutación aumentó hasta 40 veces la eficiencia de la transmisión por parte del mosquito *Aedes albopictus*. La mutación E1-A226V se detectó en brotes autóctonos en Europa, específicamente en Italia (2007) y Francia (2014 y 2017).

En la última década, el CHIKV ha continuado provocando epidemias en las islas del Pacífico, el subcontinente indio, Oceanía y el sudeste asiático. En 2013, el linaje asiático llegó al continente americano, con los primeros casos autóctonos reportados en la isla de San Martín. Desde allí, el virus se propagó rápidamente por el Caribe, América Central y América del Sur, afectando a 42 países en 2015.

El análisis de sublinajes que presentan combinaciones de mutaciones ha revelado momentos de máxima adaptación evolutiva, lo cual sugiere la posible aparición futura de cepas con mayor eficiencia de transmisión. Entre estas mutaciones destacan las detectadas en la glucoproteína E2, como E2-K252Q, E2-R198Q y E2-L210Q, que implican el reemplazo de residuos por glutamina o ácido glutámico. Estas variantes también han mostrado un aumento en la adaptación al vector *A. albopictus*. Todas estas mutaciones se han identificado en cepas que ya presentaban la mutación E1-A226V, por lo que combinan múltiples características de alta infectividad para *A. albopictus*⁵.

El CHIKV muestra poca resistencia al ácido y al calor, y puede ser inactivado a temperaturas superiores a 58 °C. Los desinfectantes comunes, como el etanol al 70% y el hipoclorito de sodio al 1%, y la radiación ultravioleta, también pueden inactivar al CHIKV⁷.

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS CHIKUNGUNYA

El ser humano es el principal reservorio del CHIKV, transmitido por mosquitos hembra infectados, principalmente *Aedes aegypti* y *A. albopictus*, vectores que también pueden transmitir otros arbovirus como el dengue y el Zika. Estos mosquitos pican principalmente durante el día. Ambas especies se alimentan al aire libre, y *A. aegypti* también lo hace en interiores. Depositán sus huevos en aguas estancadas y se adaptan a hábitats muy diversos. *A. albopictus*, una especie invasora, en los últimos años ha expandido progresivamente su zona geográfica a regiones tropicales, subtropicales y templadas. El aumento de los brotes desde 2004 se ha relacionado con adaptaciones virales que mejoran la eficiencia de la transmisión a través de *A. aegypti* y *A. albopictus*⁸.

Cuando un mosquito no infectado se alimenta de la sangre de una persona en fase de viremia, puede ingerir el virus. Este se replica en el mosquito durante varios días, alcanza las glándulas salivales y se transmite a un nuevo huésped humano mediante una picadura. Una vez en el organismo humano, el virus comienza a replicarse y alcanza altas concentraciones en sangre, lo que permite que otros mosquitos se infecten y continúen el ciclo de transmisión.

El CHIKV puede entrar en el organismo humano mediante picaduras u otras formas de transmisión menos frecuentes, se disemina inicialmente hacia los macrófagos y fibroblastos dérmicos, y luego, a través del torrente sanguíneo, hacia otros tejidos como el hígado, los músculos, las articulaciones, los órganos linfoides (ganglios linfáticos y bazo) y el cerebro.

Las epidemias de Chikungunya suelen seguir un patrón cíclico con intervalos de 7-8 años, aunque en algunos casos pueden ser de hasta 20 años. Durante los periodos interepidémicos en humanos, el virus puede mantenerse en un ciclo enzoótico que incluye mosquitos vectores y diversos huéspedes vertebrados, como ratones, cerdos, murciélagos, aves, primates no humanos y otros artrópodos. Los brotes epidémicos de Chikungunya están influenciados por factores como el cambio climático, la urbanización, los viajes internacionales y las estrategias de control vectorial.

Otros mecanismos de transmisión, descritos con menor frecuencia, son la manipulación de sangre infectada en el laboratorio y los accidentes durante las extracciones de sangre de pacientes infectados. Se han descrito donaciones de sangre en Asia de personas asintomáticas contaminadas con CHIKV⁹. En situaciones de brote o de epidemia es necesario controlar ade-

cuadramente las transfusiones y los trasplantes, ante la posibilidad de que existan donantes en fase de viremia⁹.

La transmisión vertical (de madre a hijo) es poco frecuente, pero puede ocurrir durante el embarazo o el parto, en especial cuando la madre se encuentra en fase de viremia. En estos casos, se han reportado formas graves de enfermedad neonatal, como meningoencefalitis y miocarditis. La mayoría de las infecciones maternas no resultan en transmisión fetal; sin embargo, el riesgo aumenta de manera significativa cuando la viremia coincide con el momento del parto, con tasas de transmisión vertical estimadas entre el 15% y el 50%, y hasta el 49% en algunos brotes⁷. El CHIKV no se ha encontrado en la leche materna y no se han descrito casos de lactantes que se hayan infectado a través de ella. Asimismo, el virus no se transmite de persona a persona por contacto directo, estornudos ni aerosoles¹⁰.

LA ENFERMEDAD CHIKUNGUNYA: CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Aspectos clínicos

De forma resumida, los síntomas de la infección por CHIKV incluyen fiebre alta, cefalea, exantema, artralgia incapacitante, poliartralgia y mialgias, que pueden persistir durante semanas o meses, e incluso más tiempo en personas susceptibles. La característica distintiva de la enfermedad es la artralgia intensa y prolongada, que en algunos casos puede durar años³.

Tras la picadura del mosquito, el periodo de incubación habitual es de 3 a 7 días (rango: 2-12 días). Durante esta fase, el CHIKV infecta diversos tipos celulares en la piel (fibroblastos dérmicos, macrófagos, queratinocitos, melanocitos, células endoteliales, células de Langerhans y células dendríticas), y posteriormente se replica en órganos como el hígado y el bazo. A partir de esta replicación inicial se genera una viremia característica durante la primera semana de la enfermedad.

En la fase aguda, el virus se aloja en los macrófagos y fibroblastos de las articulaciones sinoviales, donde induce daño tisular directo y activa una respuesta inmunitaria marcada por la liberación de citocinas proinflamatorias. Este proceso estimula la infiltración de células inmunitarias, como los macrófagos, las células T, las células B y las células NK, contribuyendo al entorno inflamatorio causante del dolor articular artrítico típico de la enfermedad.

La mayoría de las personas infectadas por CHIKV (75-90%) presentan una enfermedad sintomática, cuyos síntomas predominantes son fiebre, mialgias, artralgias, cefalea, exantema maculopapular y fatiga. Las manifestaciones neurológicas y oculares son menos frecuentes, y la mortalidad es muy baja. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes presentan dolor articular persistente durante 1 mes o más tras la fase aguda.

Si bien los síntomas generales suelen resolverse en 1-2 semanas, se estima que un 30-40% de los pacientes pueden desarrollar artralgia recurrente o crónica, con un impacto considerable en su calidad de vida. La tríada clínica clásica del Chikungunya está compuesta por fiebre, artralgias y exantema, y suele ser clínicamente indistinguible en las fases iniciales de otras infecciones por arbovirus (Zika, dengue y fiebre amarilla).

No obstante, la presencia de poliartralgia incapacitante, generalmente simétrica, que afecta a las articulaciones de las muñecas, las rodillas, los tobillos y las manos, constituye un hallazgo clave en el diagnóstico diferencial de Chikungunya.

Con mucha menor frecuencia se han reportado complicaciones como insuficiencia cardiaca, miocarditis y arritmias, y problemas musculares esqueléticos o afectaciones neurológicas¹¹ como síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, epilepsia y accidentes vasculares cerebrales⁷.

La similitud clínica entre Chikungunya, dengue y Zika dificulta el diagnóstico clínico preciso, lo que contribuye a subregistros e inconsistencias en los sistemas de vigilancia epidemiológica de muchos países.

Existen grupos de riesgo especialmente susceptibles a padecer formas graves de la enfermedad. En lactantes inmunocomprometidos, adultos mayores y personas con comorbilidad (diabetes, enfermedades cardiovasculares y patologías reumáticas, entre otras), la infección por CHIKV puede desencadenar complicaciones graves, incluyendo encefalitis, e incluso la muerte (Fig. 2). Se estima que el 0,1% de los casos confirmados por los sistemas de vigilancia culminan en un desenlace fatal. Las variables más asociadas a mayor riesgo de muerte son las edades extremas (lactantes y adultos mayores), el sexo femenino y la comorbilidad.

Como ejemplo reciente, entre enero y mayo de 2025 se notificaron más de 40.000 casos confirmados en la isla La Reunión, con al menos 340 hospitalizaciones. De los hospitalizados, el 43% eran mayores de 65 años y aproximadamente el 25% eran menores de 6 meses¹². Más del 95% de los pacientes hospitalizados presentaban al menos un factor de riesgo de enfermedad grave, como edad avanzada, comorbilidad o embarazo.

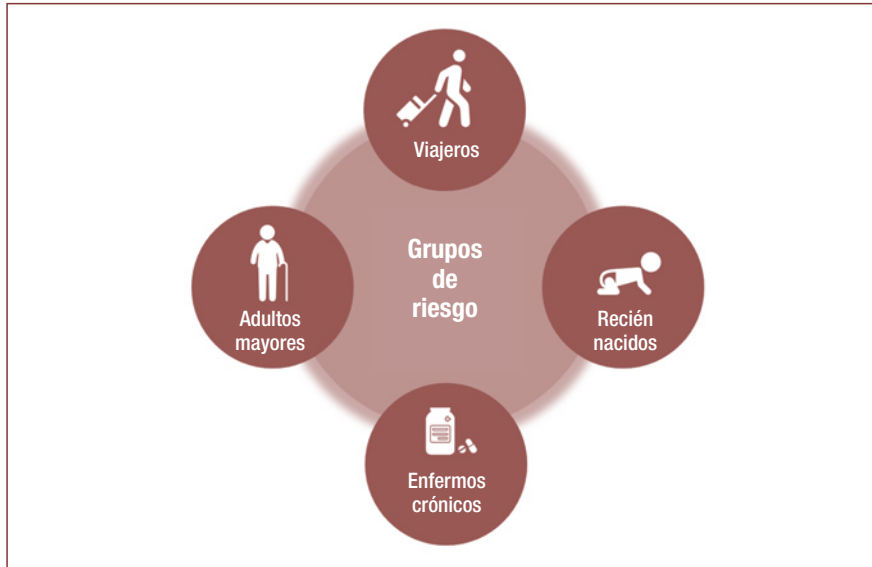


Figura 2. Grupos de riesgo con mayor morbilidad y mortalidad por el virus Chikungunya.

DIAGNÓSTICO

La infección por CHIKV debe considerarse en los pacientes con inicio agudo de fiebre y poliartralgia, especialmente si han realizado viajes recientes a áreas con transmisión conocida del virus. El diagnóstico de Chikungunya puede realizarse mediante pruebas de detección de ácido nucleico en la fase aguda de la infección, o mediante pruebas serológicas a partir de la segunda semana de enfermedad.

Durante los primeros 8 días tras el inicio de los síntomas, el ARN del CHIKV puede detectarse en suero mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa. El cultivo permite detectar el virus durante los primeros 3 días de la enfermedad; sin embargo, el manejo del CHIKV requiere condiciones de bioseguridad de nivel 3.

La producción de anticuerpos contra el CHIKV suele comenzar hacia el final de la primera semana de la enfermedad. Durante la fase aguda, que se extiende unas 2 semanas, se detecta inicialmente inmunoglobulina tipo M (IgM), que puede persistir durante varias semanas (en general hasta 3 meses). Posteriormente se produce inmunoglobulina tipo G, que confiere inmunidad antiviral duradera durante años.

En caso de resultados negativos en muestras obtenidas durante la fase aguda, se recomienda la toma de muestras en fase de convalecencia para

descartar el diagnóstico. Los resultados positivos de IgM específica frente al CHIKV deben confirmarse mediante pruebas de neutralización de anticuerpos, dado que pueden ocurrir falsos positivos en la detección de IgM¹³.

Diversos estudios han demostrado el papel clave de las citocinas en la inmunopatogenia de la infección. Un metaanálisis evidenció un aumento significativo de múltiples mediadores inmunitarios en pacientes con Chikungunya durante la fase aguda, en comparación con controles sanos, en cohortes independientes de diferentes ubicaciones geográficas; entre ellos, destaca la interleucina 6¹⁴.

TRATAMIENTO

Actualmente no existen fármacos específicos para tratar la enfermedad causada por el CHIKV. El manejo de la fase aguda se basa en medidas de soporte: reposo, hidratación oral y alivio del dolor mediante analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

El tratamiento de la enfermedad crónica por CHIKV incluye AINE, corticosteroides o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, así como preparaciones tópicas y fisioterapia, según la gravedad y la persistencia de los síntomas articulares.

Se han evaluado varios tratamientos con anticuerpos monoclonales y antivirales en modelos preclínicos; sin embargo, aún existe incertidumbre sobre la utilidad del suero hiperinmune y de los anticuerpos monoclonales como inmunización pasiva una vez iniciada la infección por CHIKV. Hasta la fecha, ninguna de estas terapias ha sido autorizada para su uso en humanos.

Es fundamental recomendar a las personas con diagnóstico confirmado o sospechoso de infección por CHIKV que se protejan de las picaduras de mosquito durante la primera semana de la enfermedad, para reducir el riesgo de transmisión local¹⁵.

MAGNITUD DE LAS EPIDEMIAS DE CHIKUNGUNYA

Durante los años 2022, 2023 y 2024, la región de las Américas, bajo la coordinación de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), ha sido la que ha notificado el mayor número de casos de Chikungunya en todo el mundo, con un total de 273.841 casos en 2022, 411.548 casos en 2023 y 428.905 casos en 2024.

En Europa, entre 2007 y 2022 se documentaron 4730 casos de Chikungunya en 22 países, en su mayoría importados por viajeros internacionales, siendo los principales países de procedencia India (11,7%), la República Dominicana (9,0%), Guadalupe (8,7%) y Tailandia (7,8%). Algunos de estos casos importados dieron lugar a brotes autóctonos en Italia y Francia entre 2007 y 2017, con un total de 951 casos autóctonos sospechosos y 518 confirmados.

En España solo se han registrado casos importados desde 2014, en relación con viajes a regiones con transmisión activa del virus. Los años más relevantes fueron 2014 (276 casos), 2015 (236 casos), 2016 (105 casos), 2023 (191 casos) y 2024 (58 casos), lo que refleja una correlación directa con la actividad epidémica en países endémicos o en situación de brote.

Brote en Paraguay en 2022-2023

Entre 2022 y 2023, Paraguay experimentó un gran brote de enfermedad por CHIKV del linaje ECSA, con 142.412 casos notificados y 298 muertes. Aunque en años anteriores ya se habían reportado casos de CHIKV en el país (en 2015 se diagnosticaron 4509 casos), en la mayoría de los años previos la cifra se mantuvo por debajo de los 1000 casos.

Durante este brote epidémico, la incidencia fue 1,43 veces mayor en las mujeres que en los hombres, y se observó una mayor afectación en los menores de 1 año y en los adultos mayores. La mayoría de los casos se concentraron en la región de la capital. El 16,8% de las muertes se produjeron en lactantes menores de 1 año y el 53,0% correspondieron a personas mayores de 70 años¹⁶.

Brote en la isla La Reunión en 2025

En 2005 y 2006 tuvo lugar una gran epidemia de Chikungunya en la isla La Reunión, que ocasionó alrededor de 250.000 casos y afectó aproximadamente al 38% de su población. Actualmente, la isla enfrenta su primer brote a gran escala en casi dos décadas. En agosto de 2024 se confirmó un nuevo caso de Chikungunya, y entre enero y mayo de 2025 se han registrado 47.500 casos confirmados y más de 170.000 consultas por sospecha de la enfermedad.

El incremento de casos fue notable a principios de 2025, pasando de 30 casos a finales de 2024 a 4000 casos durante la semana del 10-16 de marzo

de 2025 (semana epidemiológica 11), lo que representa un aumento superior a cien veces. Se estima que entre enero de 2024 y mayo de 2025 se han producido al menos 160.475 casos, con más de 300 hospitalizaciones y 12 muertes confirmadas. Además, se están investigando otras 28 muertes, incluida la de un neonato^{12,17}.

Brote en Guangdong (China) en 2025

China ha notificado un brote de CHIKV con más de 7000 casos reportados en la provincia de Guangdong entre julio y agosto de 2025. La respuesta de China ha sido rápida, con equipos de control reduciendo la densidad de mosquitos en las áreas afectadas, y a través de la Iniciativa Mundial de Arbovirus de la Organización Mundial de la Salud para acelerar el acceso a las vacunas, que no están disponibles en China¹⁸.

VACUNAS AUTORIZADAS FRENTE AL VIRUS CHIKUNGUNYA

Las primeras dos vacunas autorizadas contra el CHIKV (Ixchiq® y Vimkunya®) han recibido la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de América y de otras agencias reguladoras nacionales.

Ambas vacunas están recomendadas para su uso en poblaciones de alto riesgo. Sin embargo, aún no se encuentran ampliamente disponibles ni han sido incorporadas de manera generalizada a los programas de vacunación. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en colaboración con expertos externos, está revisando los datos de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización para formular recomendaciones específicas, considerando el contexto epidemiológico global del chikungunya.

La evaluación de vacunas frente al CHIKV presenta desafíos particulares. Dado el carácter esporádico, explosivo e impredecible de los brotes de enfermedad, con baja incidencia en los periodos interepidémicos, la realización de ensayos clínicos de eficacia en humanos se ve limitada. Como alternativa, se ha consensuado el uso de parámetros inmunológicos, en particular la medición de títulos de anticuerpos neutralizantes específicos frente al CHIKV. Para los estudios clínicos con la vacuna Ixchiq® se acordó como umbral de seroprotección un valor de neutralización en placas μ PRNT50 de ≥ 150 , mientras que para los estudios clínicos con la vacuna

Vimkunya®, que utiliza el método de luciferasa, se acordó un título NT80 de anticuerpos anti-CHIKV de ≥ 100 .

Ixchiq®

Ixchiq® (VLA1553), desarrollada por Valneva Austria GmbH, es una vacuna viva atenuada que se administra en dosis única por vía intramuscular. En Europa fue aprobada por la EMA en junio de 2024 y se indica en personas a partir de 12 años de edad. En los Estados Unidos de América obtuvo la aprobación de la FDA en noviembre de 2023, para personas a partir de 18 años, pero la autorización fue revocada en agosto de 2025 por preocupaciones de seguridad de la vacuna relacionadas con 32 casos de eventos adversos graves, 21 hospitalizaciones y 3 fallecimientos, concordantes con una enfermedad similar al Chikungunya. Actualmente está autorizada en el Reino Unido para personas de 18 a 59 años, y en Europa, Canadá y Brasil para mayores de 12 años. Por el momento no se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo.

La vacuna contiene la cepa $\Delta 5\text{nsP3}$ del CHIKV, del genotipo ECSA-IOL, atenuada mediante la eliminación de 62 aminoácidos en el extremo C-terminal de la nsP3, región clave en la replicación viral. Esta delección reduce la virulencia al comprometer la eficiencia replicativa del virus. La atenuación ha demostrado estabilidad genética tras cinco y diez pases celulares. El virus se cultiva en células Vero, se formula con tampón y se liofiliza para su conservación⁵. El producto comercializado se presenta en un vial liofilizado que debe mantenerse entre 2 y 8 °C. La reconstitución con agua estéril (provista en una jeringa precargada) otorga una dosis de 0,5 ml, que debe administrarse en un máximo de 2 horas; más allá de ese tiempo, la dosis reconstituida debe desecharse¹⁹.

La seguridad y la inmunogenicidad de Ixchiq® se evaluaron en dos ensayos clínicos realizados en los Estados Unidos de América con aproximadamente 3200 adultos sanos (18 años o más). La eficacia clínica se infirió mediante la cuantificación de títulos de anticuerpos neutralizantes específicos del CHIKV tras la vacunación. El ensayo de fase I (2018), con 120 participantes de entre 18 y 45 años en Illinois y Alabama, evaluó tres niveles de dosificación (baja, media y alta); los resultados demostraron un perfil de seguridad favorable en todos los grupos, y una respuesta inmunitaria sostenida y bien tolerada hasta los 12 meses en los grupos de dosis baja y media. Todos los participantes fueron seropositivos a los 14 días, y los 91 seguidos durante 1 año mantuvieron la seropositividad²⁰.

IXCHIQ®			VIMKUNYA®		
Serorrespuesta	Adultos (VLA1553-301)	Adolescentes (12-18 años) (VLA1553-321)	Serorrespuesta	Estudio 1 (12-65 años)	Estudio 2 (>65 años)
Día 28	98,9%	98,8%	Día 8	44,6%	---
6 meses	96,3	99,1%	Día 15	96,8%	82,3%
			Día 22	97,8%	87,3%
			Mes 6	85,5%	75,5%
Persistencia de anticuerpos		Adultos (VLA1553-303)			
Día 28		99,5%			
6 meses		97,1%			

Figura 3. Comparación de la inmunogenicidad de las vacunas frente al Chikungunya actualmente disponibles. Para IxchIQ® se mide por los títulos de anticuerpos neutralizantes específicos tras la vacunación, μ PRNT50 $\geq$ 150. Para VimkunYA® se mide por los títulos de anticuerpos neutralizantes específicos tras la vacunación, con el método de luciferasa, título NT80 $\geq$ 100.

El ensayo de fase III, doble ciego y controlado con placebo, incluyó 4115 voluntarios (3082 vacunados y 1033 con placebo) distribuidos en 43 centros. El perfil de seguridad fue comparable entre los grupos etarios (18-64 años frente a $\geq$ 65 años), sin diferencias relevantes en cuanto a tasas de seropositividad ni títulos de anticuerpos neutralizantes. A los 12 meses, el 98,9% de los vacunados alcanzaron un título μ PRNT50 de $\geq$ 150, y a los 24 meses el 96,8% mantenían unos niveles considerados protectores²⁰ (Fig. 3).

IxchIQ® está contraindicada en personas inmunodeprimidas, ya sea por enfermedades subyacentes (como neoplasias hematológicas o sólidas, inmunodeficiencias congénitas, infección avanzada por virus de la inmunodeficiencia humana, etc.) o por tratamientos inmunosupresores prolongados (incluyendo quimioterapia y terapias biológicas)¹⁹.

En caso de embarazo, su uso debe evaluarse cuidadosamente considerando el riesgo de infección natural por CHIKV, la edad gestacional y los posibles efectos adversos sobre el feto, incluido el riesgo de transmisión vertical. Se desconoce si la vacuna IxchIQ® puede atravesar la placenta o estar presente en la leche materna.

Dado que la replicación viral transitoria forma parte del mecanismo de acción de esta vacuna viva atenuada, se recomienda evitar la donación de sangre durante al menos 4 semanas tras la vacunación. Asimismo, se aconseja precaución en pacientes que hayan recibido transfusiones de sangre, plasma o inmunoglobulinas en los 3 meses previos, o que vayan a recibirlas hasta 1 mes después de la vacunación, ya que estos productos pueden interferir con la respuesta inmunitaria esperada¹⁹.

Hasta ahora no se han generado datos suficientes que avalen la administración concomitante de Ixchiq® con otras vacunas; por tanto, no se recomienda su administración simultánea.

En los ensayos clínicos con seguimiento hasta 182 días, los eventos adversos más comunes fueron cefalea (32%), fatiga (29%), mialgia (24%), fiebre (20%) y dolor o sensibilidad en el lugar de la inyección (17%)⁴. Los adolescentes de 12 a 18 años presentan estas reacciones con mayor frecuencia.

Se identificaron también reacciones transitorias compatibles con un síndrome clínico similar a Chikungunya en el 12% de los adultos y el 23% de los adolescentes (de los cuales el 5% presentaron artralgias). Estas reacciones fueron de corta duración (menos de 4 días) y se definieron como aparición de fiebre (≥ 38 °C) junto a al menos otro síntoma típico de Chikungunya aguda (artralgia, artritis, mialgia, cefalea, exantema, linfadenopatía o síntomas neurológicos, cardíacos u oculares) dentro de los 30 días posteriores a la vacunación²¹.

Desde enero de 2025, un gran brote de Chikungunya ha afectado a La Reunión, lo que dio lugar a una campaña de vacunación con la vacuna Ixchiq®, autorizada por la Unión Europea, dirigida a personas mayores de 65 años con comorbilidad y riesgo de enfermedad grave; la campaña se amplió posteriormente a las personas mayores de 18 años. No obstante, el 25 de abril de 2025, ante la sospecha de algunas reacciones adversas, la autoridad sanitaria francesa recomendó la suspensión temporal de la vacunación en mayores de 65 años en espera de los resultados de investigaciones en curso sobre la seguridad de la vacuna en este grupo etario^{22,23}.

Actualización regulatoria y revisión de la seguridad

En mayo de 2025, tanto la FDA y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en los Estados Unidos de América, como la EMA en Europa, decidieron suspender temporalmente el uso de Ixchiq® en personas de edad avanzada tras la notificación de eventos adversos graves, incluyendo dos fallecimientos en personas de entre 62 y 89 años que habían recibido la vacuna.

La EMA comunicó en mayo de 2025 que, a la luz de estos hallazgos y dado que los estudios sobre Ixchiq® se realizaron principalmente en personas menores de 65 años, como medida temporal, mientras se lleva a cabo una revisión en profundidad, Ixchiq® no debe utilizarse en adultos de 65 años o más, pero puede seguir utilizándose en personas de entre 12 y 64 años, de acuerdo con las recomendaciones oficiales²⁴.

En agosto de 2025, la FDA suspendió la licencia de autorización de Ixchiq® en los Estados Unidos de América, en todas las edades, tras analizar los datos recogidos por el Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) sobre 32 casos con eventos adversos graves (incluidos eventos neurológicos y cardíacos, ocurridos en el país y en la isla La Reunión. La mayoría de estos efectos adversos graves han ocurrido en personas de 65 años o mayores (aunque también han afectado a menores de 65 años, al menos en 7 de los 32 casos), en varones y en personas con al menos una enfermedad crónica subyacente²⁵.

Recomendaciones actuales en personas mayores de 60 años

A partir del 22 de agosto de 2025, la FDA suspendió la licencia estadounidense para Ixchiq® basándose en las preocupaciones de seguridad mencionadas anteriormente, por lo que a partir de esa fecha en los Estados Unidos solo está disponible la vacuna inactivada, indicada en personas mayores de 12 años.

La EMA mantiene la autorización de comercialización de la vacuna Ixchiq®, y aunque inicialmente restringió su uso para personas de 65 o más años, por la notificación de efectos adversos graves, esta restricción se ha levantado en la actualidad. La EMA recomienda que la vacuna solo se utilice cuando exista un riesgo significativo de infección y tras una cuidadosa consideración de los riesgos y los beneficios.

Vimkunya®

Vimkunya®, de Bavarian Nordic A/S, CHIKV-VLP (PXVX0317), es una vacuna de proteínas estructurales recombinantes (C, E1 y E2 de la cepa 37997 del CHIKV del linaje WA de Senegal), formando partículas similares al CHIKV (VLP, *virus-like particles*), adyuvada con hidróxido de aluminio (aproximadamente 300 µg por dosis de 0,8 ml), que se administra en una sola dosis por vía intramuscular, para personas a partir de 12 años, y que produce una respuesta inmunitaria robusta. Se presenta en jeringa precargada.

A diferencia de Ixchiq®, que es una vacuna viva atenuada, Vimkunya® está compuesta por VLP cuyo principio básico es que las proteínas estructurales pueden adherirse, entrar y fusionarse en las células huésped de forma similar a las partículas del CHIKV e inducir una reacción similar a la producida por el CHIKV salvaje, pero el virus no puede re-

plicarse debido a la ausencia de un genoma viral, por lo que las VLP no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedad. Se obtiene mediante un plásmido de ADN que codifica las proteínas estructurales de CHIKV; las VLP se concentran y purifican mediante centrifugación, filtración y cromatografía, y se almacenan en viales estériles antes de su administración. Otras vacunas de VLP comercializadas, como la de la hepatitis B y la del virus del papiloma humano, han demostrado una protección alta y mantenida, así como perfiles de seguridad favorables. Actualmente se está empleando la plataforma VLP para el desarrollo de vacunas frente al virus respiratorio sincitial, la poliomielitis y el metaneumovirus humano²⁷.

La vacuna Vimkunya® se debe conservar entre 2 y 8 °C, y no congelar. Es estable durante 4 horas a temperaturas de entre 8 y 25 °C, y durante al menos 24 horas cuando se mantiene entre 0 y 2 °C²⁸.

Vimkunya® recibió la aprobación de la FDA el 17 de febrero de 2025 y la autorización de la EMA el 28 de ese mismo mes²⁹.

No se dispone de datos sobre la eficacia de Vimkunya®. La eficacia clínica se dedujo a partir de un umbral del título de anticuerpos neutralizantes específicos del CHIKV tras la vacunación; de acuerdo con las autoridades sanitarias (FDA y EMA), se seleccionó un título de anticuerpos neutralizantes en suero anti-CHIKV ≥ 100 , que proporciona una neutralización del 80% del CHIKV, medida mediante un análisis de neutralización *in vitro* (test de luciferasa).

La seguridad y la inmunogenicidad de Vimkunya® se evaluaron en dos ensayos de registro de fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos. El primero se realizó en personas de 12 a 64 años (2790 participantes recibieron la vacuna y 464 recibieron placebo)^{5,30}, y el segundo en mayores de 65 años (206 participantes recibieron la vacuna y 207 recibieron placebo)³¹. En el grupo de 12 a 64 años, después de la vacunación las tasas de serorrespuesta fueron el día 8 del 44,6%, el día 15 del 96,8%, el día 22 del 97,8% y el día 183 del 85,5%³⁰ (Fig. 3). En el estudio clínico desarrollado en 413 personas mayores de 64 años (de las cuales el 22,8% tenían 75 años o más), las tasas de seroconversión fueron el día 15 del 82,3%, el día 22 del 87,3% y el día 183 del 75,5%³¹ (Fig. 3). Las tasas de serorrespuesta a los 6 meses detalladas por subgrupos de edad fueron las siguientes: de 12 a 18 años del 97,0%, de 18 a 46 años del 98,3%, de 46 a 65 años del 97,2%, de 65 a 75 años del 87,9% y en mayores de 75 años del 85,0%²⁸.

Los efectos secundarios más comunes tras la administración de Vim-kunya® (durante los 182 días de seguimiento) fueron dolor en el lugar de la inyección (24%), cansancio (17,8%), dolor de cabeza (16,7%) y dolor muscular (16,5%)³². Cabe destacar que no se observó ningún síndrome similar al Chikungunya y tampoco artralgias graves después de la vacunación. No hubo eventos adversos graves ni muertes relacionados con la vacuna.

ESTRATEGIAS FUTURAS FRENTE AL VIRUS CHIKUNGUNYA

Los sistemas de vigilancia sensibles son muy importantes para una respuesta eficaz a las enfermedades infecciosas como la Chikungunya. Con el calentamiento global, la zona geográfica de los mosquitos vectores se ha expandido y es probable que el CHIKV y otros arbovirus se extiendan a más países y regiones³³. Diferentes antecedentes genéticos e interacciones genotípicas pueden mejorar la capacidad de los vectores (mosquitos *Aedes*) para transportar el CHIKV en extensas áreas de China, África subsahariana, Europa y las Américas. Los profesionales de la salud deben ser poderosos defensores de la restauración de la biodiversidad, de las medidas frente al cambio climático, de la educación en materia de prevención de la transmisión y del uso de las vacunas. Son necesarias medidas de control sólidas, una vigilancia mejorada con sistemas de alerta temprana y el desarrollo de herramientas terapéuticas y vacunales. En este sentido, un reciente documento de la OMS³⁴ considera que es necesario alcanzar los siguientes objetivos:

- Fortalecer la coordinación y la colaboración multisectorial global entre las partes interesadas y los socios en la preparación, la respuesta y la resiliencia ante las arbovirosis transmitidas por *Aedes*.
- Mejorar la capacidad de los Estados miembros para la detección temprana, la notificación, la confirmación y la respuesta ante brotes de arbovirosis transmitidas por *Aedes*.
- Fortalecer la capacidad de los Estados miembros para implementar estrategias eficaces de vacunación y gestión integrada de vectores para mitigar la transmisión de las arbovirosis transmitidas por *Aedes*.

Finalmente, a modo de síntesis, se considera de gran relevancia en materia de vacunaciones frente al CHIKV:

- Fortalecer la farmacovigilancia poscomercialización, especialmente en poblaciones vulnerables.
- Acelerar los estudios de coadministración y de uso en poblaciones especiales (embarazadas, lactantes, etc.).
- Integrar las dos vacunas en estrategias de vacunación diferenciadas según el perfil poblacional y epidemiológico. Ixchiq® y Vimkunya® se podrían recomendar en adultos jóvenes sanos, son adecuadas para campañas rápidas en brotes y para viajeros a zonas de transmisión activa, aun cuando la segunda vacuna inactivada es una opción más segura para personas con factores de riesgo y para la vacunación integrada en programas nacionales y en brotes.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Chikungunya fact sheet. (Consultado el 6 de mayo de 2025.) Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>.
2. World Health Organization. Chikungunya. (Consultado el 6 de mayo de 2025.) Disponible en: https://www.who.int/health-topics/chikungunya#tab=tab_1.
3. Talib A, Shah RR, Atique R, Saeed HA, Haidar A, Nadeem A, et al. Chikungunya: the silent threat in the shadows. *Clin Microbiol Newsl.* 2025;51:1-14.
4. Bartholomeeusen K, Daniel M, LaBeaud DA, Gasque P, Peeling RW, Stephenson KE, et al. Chikungunya fever. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9:17.
5. Weber WC, Streblow DN, Coffey LL. Chikungunya virus vaccines: a review of IXCHIQ and PXVX0317 from pre-clinical evaluation to licensure. *BioDrugs.* 2024;38:727-42.
6. Rueda JC, Santos AM, Londoño J. Chikungunya again and again: lessons learned from bedside to bench. *Rev Colomb Reumatol (Engl Ed).* 2019;26:223-5.
7. Zhang D, Qiu Z, Hao Y, Yuan Y, Ma W, Li N, et al. Progress in the molecular epidemiology of chikungunya virus. *Animals and Zoonoses.* 2025. Available online 17 January 2025. <https://doi.org/10.1016/j.azn.2025.01.003>.
8. WHO EPI-WIN Webinar: update on Chikungunya virus disease outbreak: focus on the Indian Ocean. (Consultado el 6 de mayo de 2025.) Disponible en: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2025/05/07/default-calendar/who-epi-win-webinar-update-on-chikungunya-virus-disease-outbreak-focus-on-the-indian-ocean>.
9. Stanley J, Chongkolwatana V, Duong PT, Kitpoka P, Stramer SL, Dung NTT, et al. Detection of dengue, chikungunya, and Zika RNA in blood donors from Southeast Asia. *Transfusion (Paris).* 2021;61:134-43.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Chikungunya: causes and how it spreads. (Consultado el 6 de mayo de 2025.) Disponible en: <https://www.cdc.gov/chikungunya/causes-and-spread/index.html>.
11. da Costa VG, Saivish MV, Sinhorini PF, Nogueira ML, Rahal P. A meta-analysis of Chikungunya virus in neurological disorders. *Infect Dis Now.* 2024;54:104938.

12. World Health Organization. Chikungunya — La Reunión y Mayotte. (Consultado el 19 de mayo de 2025.) Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2025-DON567>.
13. Centers for Disease Control and Prevention. About Chikungunya. (Consultado el 6 de mayo de 2025.) Disponible en: <https://www.cdc.gov/chikungunya/about/index.html>.
14. Teng TS, Kam YW, Lee B, Hapuarachchi HC, Wimal A, Ng LC, et al. A systematic meta-analysis of immune signatures in patients with acute Chikungunya virus infection. *J Infect Dis*. 2015;211:1925.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment and prevention of Chikungunya virus disease. (Consultado el 6 de mayo de 2025.) Disponible en: <https://www.cdc.gov/chikungunya/hcp/treatment-prevention/index.html>.
16. Pérez-Estigarribia PE, Ribeiro dos Santos G, Cauchemez S, Vázquez C, Ibarrola-Vannucci AK, Sequera G, et al. Modeling the impact of vaccine campaigns on the epidemic transmission dynamics of chikungunya virus outbreaks. *Nat Med*. 2025 May 1. doi: 10.1038/s41591-025-03684-w. Online ahead of print.
17. Santé Publique France. Surveillance sanitaire à La Réunion. Bulletin du 2 mai 2025. (Consultado el 6 de mayo de 2025.) Disponible en: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2025/surveillance-sanitaire-a-la-reunion.-bulletin-du-2-mai-2025>.
18. Zhang Y, Zhang Y, Fang Z, Ni S. China's chikungunya virus outbreak is a wake up call. *Nature*. 2025;645:41.
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Anexo I. Ficha técnica IxchIQ polvo y disolvente para solución inyectable. (Consultado el 6 de mayo de 2025.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241828001/FT_1241828001.html.
20. FDA. Supporting Documents. December 8, 2023 Summary Basis for Regulatory Action – IXCHIQ. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/ixchiq>.
21. Hills SL, Sutter RA, Miller ER, Asturias EJ, Chen LH, Bell BP, et al. Surveillance for adverse events following use of live attenuated chikungunya vaccine, United States, 2024, and the associated public health response in 2024 and 2025. *Euro Surveill*. 2025;30:2500543.
22. European Medicines Agency. PRAC-ETF considerations on the use of IxchIQ live attenuated virus vaccine against chikungunya. (Consultado el 11 de mayo de 2025.) Disponible en: www.ema.europa.eu/contact.
23. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. Les autorités sanitaires retirent les personnes de 65 ans et plus des cibles de la campagne de vaccination contre le chikungunya avec le vaccin IXCHIQ à La Réunion et à Mayotte. (Consultado el 6 de mayo de 2025.) Disponible en: <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/les-autorites-sanitaires-retirent-les-personnes-de-65-ans-et-plus-des-cibles-de>.
24. EMA. Direct healthcare professional communication (DHPC): IxchIQ (Chikungunya vaccine (live)): new contraindication in patients aged 65 years and older while EU-wide review is ongoing. (22/05/2025). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/ixchiq>.
25. FDA. FDA Update on the Safety of IxchIQ (Chikungunya Vaccine, Live). (22/08/2025). Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-update-safety-ixchiq-chikungunya-vaccine-live>.

26. Valneva. Valneva provides update on recommended use of IXCHIQR by elderly individuals in the United States. (Consultado el 19 de mayo de 2025.) Disponible en: <https://valneva.com/press-release/valneva-provides-update-on-recommended-use-of-ixchiqby-elderly-individuals-in-the-united-states/#:~:text=This%20update%20follows%20an%20earlier,of%20the%20vaccine%20for%20individuals>.
27. Bachmann MF, van Damme P, Lienert F, Schwarz TF. Virus-like particles: a versatile and effective vaccine platform. *Expert Rev Vaccines*. 2025;24:444-56.
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Vimkunya suspensión inyectable en jeringa precargada. (Consultado el 19 de mayo de 2025.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1251916001/FT_1251916001.html.
29. European Medicines Agency. Vimkunya. (Consultado el 19 de mayo de 2025.) Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vimkunya>.
30. Richardson JS, Anderson DM, Mendy J, Tindale LC, Muhammad S, Loreth T, et al. Chikungunya virus virus-like particle vaccine safety and immunogenicity in adolescents and adults in the USA: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2025;405:1343-52.
31. Tindale LC, Richardson JS, Anderson DM, Mendy J, Muhammad S, Loreth T, et al. Chikungunya virus virus-like particle vaccine safety and immunogenicity in adults older than 65 years: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2025;405:1353-61.
32. Ficha técnica VIMKUNYA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1251916001/FT_1251916001.html.
33. Farooq Z, Segelmark L, Rocklöv J, Liljepold K, Sewe MO, Briet OJT, et al. Impact of climate and *Aedes albopictus* establishment on dengue and chikungunya outbreaks in Europe: a time-to-event analysis. *Lancet Planet Health*. 2025;9:e374-83.
34. World Health Organization. Global strategic preparedness, readiness and response plan for dengue and other *Aedes*-borne arboviruses. (Consultado el 6 de mayo de 2025.) Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/global-strategic-preparedness--readiness-and-response-plan-for-dengue-and-other-aedes-borne-arboviruses>.

Nuevas vacunas frente a la tuberculosis: MTBVAC, un nuevo candidato en ensayos clínicos de eficacia

La tuberculosis (TB) continúa siendo una de las enfermedades infecciosas más letales del mundo. A pesar de existir un tratamiento eficaz en la mayor parte de los casos y del amplio uso de la vacuna BCG (bacilo de Calmette-Guérin) desde hace más de un siglo, las cifras de casos y muertes causadas por la TB siguen siendo inaceptablemente altas para una enfermedad casi siempre tratable cuando es sensible a los fármacos. El último informe sobre la TB publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en octubre de 2024, indica que en el año 2023 se registraron aproximadamente 10 millones de nuevos casos de TB y 1,25 millones de muertes atribuibles a esta enfermedad (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241564809>). Esto representa la vuelta de la TB al primer puesto como causa de muerte producida por un único agente infeccioso, superando a las cifras de los últimos 3 años de la COVID-19 y por encima de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); además, la asociación de Tb y VIH es letal, dado que el VIH disminuye la inmunidad celular al destruir los linfocitos T CD4+ necesarios para la protección contra la TB.

*En representación del Equipo de Investigación y Desarrollo de MTBVAC.

Actualmente se estima que más de 2000 millones de personas han estado en contacto con *Mycobacterium tuberculosis*, lo cual constituye, en algunos casos, una potencial infección latente con posibilidad de reactivación, en especial en situaciones de inmunodepresión. Esta circunstancia exige, para poder controlar la enfermedad, desarrollar con urgencia nuevos métodos más rápidos de diagnóstico, tratamientos más cortos y herramientas preventivas más eficaces que la actual vacuna BCG, cuya protección frente a la TB pulmonar en adolescentes y adultos es limitada y muy variable.

EPIDEMIOLOGÍA GLOBAL Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Los casos de TB se concentran de manera desproporcionada en ciertos países. India representa por sí sola el 26% de los casos estimados de TB en todo el mundo, seguida por Indonesia, China, Filipinas y Pakistán. En conjunto, estos cinco países acumulan casi el 60% del total de los casos de TB, lo que subraya la necesidad de intervenciones en las regiones con alta incidencia de TB.

Por otro lado, el número de casos de TB resistente a fármacos (a rifampicina o a isoniazida y rifampicina) sigue siendo preocupante, con altas tasas en países como India, China, la Federación Rusa y Filipinas. La aparición de estas formas resistentes de TB compromete el tratamiento y señala el papel fundamental que podrían desempeñar las vacunas en la prevención de la transmisión y la progresión de la enfermedad.

EL PAPEL DE LAS VACUNAS FRENTE A LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Una de las ventajas estratégicas más destacadas de las vacunas es su capacidad de proteger sin inducir resistencia antimicrobiana. A diferencia de los antibióticos, cuyo uso selectivo favorece la aparición de cepas resistentes y obliga a un desarrollo continuo de nuevos fármacos, las vacunas pueden mantenerse efectivas durante largos periodos sin generar una presión selectiva relevante para la aparición de variantes resistentes¹.

En este sentido, la TB representa una diana clara para una estrategia vacunal que no solo prevenga la enfermedad, sino que también disminuya el uso de antibióticos, contribuyendo así a frenar la expansión de cepas multirresistentes.

BCG, LA ACTUAL VACUNA CONTRA LA TUBERCULOSIS

La vacuna BCG es, hasta la fecha, la única autorizada contra la TB. A comienzos del siglo xx, el médico francés Albert Calmette y el veterinario Camille Guérin iniciaron una estrecha colaboración con el objetivo de desarrollar una vacuna frente a la TB. Inspirados en los enfoques de Jenner y Pasteur, cultivaron una cepa virulenta de *M. bovis* —el agente causal de la TB en el ganado— y llevaron a cabo una atenuación progresiva de su virulencia mediante pases sucesivos en el laboratorio. Tras 230 pases de subcultivo y 13 años de trabajo, la cepa atenuada dejó de causar enfermedad en varios modelos animales, incluidos cobayas, monos, terneros y caballos (Fig. 1).

Los estudios de secuenciación genética han revelado que la principal causa de la atenuación del BCG es la pérdida de una región genómica denominada «región de diferencia 1» (RD1) (Fig. 1)². Esta región contiene, entre otros genes, el que codifica la proteína ESAT-6, considerada uno de los

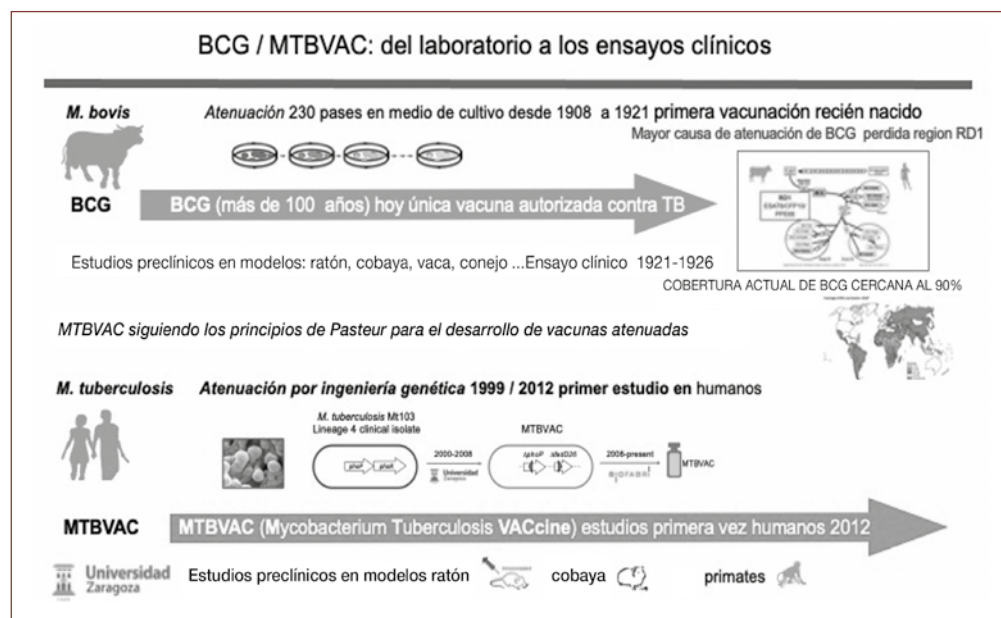


Figura 1. De BCG a MTBVAC: historia y desarrollo. La vacuna BCG, derivada de *M. bovis* y usada desde 1921, es hoy la única autorizada contra la tuberculosis, con una cobertura global cercana al 90%. MTBVAC, obtenida por ingeniería genética a partir de *M. tuberculosis*, inició ensayos clínicos en 2012 tras una amplia evaluación preclínica en modelos animales, y actualmente se encuentra en estudios avanzados de fase 3 de eficacia.

principales factores de virulencia del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, siempre que se secrete activamente. La delección de RD1 implica también la pérdida de otras proteínas secretadas, como CFP-10 y PPE68. Estas tres proteínas son potentes antígenos inmunógenos, conservados en las cepas virulentas del complejo *M. tuberculosis*. Su ausencia en la vacuna BCG podría explicar, al menos en parte, su limitada eficacia frente a la TB pulmonar en modelos animales³.

A finales de la década de 1920, la cepa BCG comenzó a distribuirse ampliamente en todo el mundo. Los laboratorios encargados de su mantenimiento llevaron a cabo múltiples pases en medios de cultivo, lo que dio lugar a la aparición de distintas subcepas que se identifican por nombres de laboratorio (como BCG Pasteur) o geográficos (como BCG Rusia, Dinamarca o Japón)^{4,5}. Algunos estudios comparativos recientes han evidenciado diferencias entre las subcepas en términos de contenido genético, morfología y respuesta inmunitaria celular. Tales hallazgos respaldan la recomendación de la OMS de conservar las vacunas BCG mediante liofilización, con el fin de preservar su estabilidad genética.

Hoy, más de un siglo después de su desarrollo, la vacuna BCG es la más administrada en todo el mundo y forma parte de la lista de medicamentos esenciales de la OMS. Sin embargo, su uso y recomendación varían según el país, con menor aceptación en los países industrializados. Entre los motivos destacan el menor riesgo de transmisión de la TB y el mejor acceso a servicios sanitarios y a tratamientos eficaces, lo que reduce el riesgo de enfermedad. Además, la controversia sobre su eficacia también ha contribuido a su exclusión de los calendarios vacunales en regiones donde la TB no es endémica.

La evidencia disponible indica que la vacuna BCG proporciona protección frente a formas graves de TB infantil, como la TB diseminada y la meningitis tuberculosa. No obstante, su eficacia frente a la forma pulmonar, que es la más común en los adultos y la principal causa de la transmisión de la enfermedad, es mucho más variable. Diferentes estudios y metaanálisis han mostrado resultados dispares: una eficacia cercana al 80% en niños nativos americanos y británicos, pero escasa o nula protección en ensayos realizados en Madrás (India)⁶. Algunas revisiones sistemáticas han confirmado que la vacunación neonatal con BCG es eficaz en la infancia, pero pierde efectividad en adolescentes y adultos, posiblemente por un debilitamiento o desgaste de la inmunidad inducida^{6,7}. Este hecho subraya la necesidad de desarrollar estrategias que refuercen la protección en poblaciones de mayor edad.

RETOS EN EL DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA LA TUBERCULOSIS

El desarrollo de vacunas contra la TB se enfrenta a múltiples desafíos. A diferencia de otras enfermedades infecciosas para las que se han logrado vacunas eficaces basadas en la inducción de anticuerpos frente a antígenos bien definidos y estables, en la TB, como en el sida y la malaria, la inmunidad celular, que hoy en día todavía no comprendemos muy bien, es esencial para la protección frente a estas enfermedades⁸. En la TB, la protección inmunitaria depende fundamentalmente de la inmunidad celular, y se sabe que los linfocitos T CD4+ son necesarios para esta protección, pero no suficientes. Además, no se dispone aún de correlatos inmunológicos que indiquen protección, lo cual dificulta la evaluación comparativa de nuevas vacunas en fases tempranas de desarrollo en modelos preclínicos, y para estudiar su eficacia es necesario realizar las pruebas de eficacia de fase 3 en países donde la incidencia de la enfermedad es elevada. En los recién nacidos, la eficacia de una nueva vacuna debe ser comparada con la de la vacuna actual BCG, y en los adolescentes y adultos hay que compararla con un placebo.

Por ello, en estos tiempos de aplicación de nuevas tecnologías, el diseño racional de vacunas para la TB requiere enfoques innovadores en la selección de los potenciales antígenos, dado que *M. tuberculosis* no cuenta con toxinas ni antígenos mayores conocidos que puedan utilizarse como dianas para el diseño de nuevas vacunas contra la TB, ni seleccionar la plataforma vacunal más adecuada, por lo que es necesario un fuerte componente de investigación preclínica en modelos animales y estudios inmunológicos avanzados en humanos en los países donde la incidencia de TB es mayor.

NUEVAS CANDIDATAS A VACUNAS CONTRA LA TUBERCULOSIS

El desarrollo de nuevas vacunas contra la TB se apoya en una amplia variedad de plataformas y tecnologías innovadoras, similares a las utilizadas para otras enfermedades infecciosas. En la actualidad, las vacunas candidatas en ensayos clínicos se agrupan en dos grandes categorías: vacunas de subunidades y vacunas de células completas, tanto inactivadas como vivas atenuadas.

Las vacunas de subunidades contienen un número limitado de antígenos, normalmente seleccionados por su mayor capacidad inmunógena. Su formulación puede basarse tanto en tecnologías de ARNm como en vectores virales o proteínas recombinantes asociadas a adyuvantes. Estas vacunas suelen incorporar antígenos clave de *M. tuberculosis*, como los del complejo Ag85, o proteínas altamente inmunógenas ausentes en la BCG, como ESAT-6 o CFP-10.

Los vectores virales actúan introduciendo los genes que codifican estos antígenos directamente en las células del huésped, estimulando una respuesta inmunitaria endógena. Por su parte, las formulaciones adyuvadas combinan proteínas antigénicas seleccionadas con compuestos inmunoestimulantes de nueva generación, que potencian la respuesta celular y humoral.

Para una actualización sobre el desarrollo de estas vacunas candidatas se recomienda consultar fuentes como la iniciativa STOP TB, el Working Group on New TB Vaccines (WGNV; <https://newtbvaccines.org/>) y los informes anuales sobre el desarrollo de vacunas contra la TB del Treatment Action Group (<https://www.treatmentactiongroup.org/resources/pipeline-report/2024-pipeline-report/>), que ofrecen información detallada sobre los estudios clínicos en curso y sus resultados preliminares.

VACUNAS CANDIDATAS CONTRA LA TUBERCULOSIS EN ENSAYOS CLÍNICOS

En el año 2000 no había ninguna vacuna candidata contra la TB en ensayos clínicos. En 2015, se estaban llevando a cabo 13 ensayos clínicos de vacunas contra la TB, seis de los cuales se encontraban en fase 1. En 2025 hay 15 vacunas candidatas en ensayos clínicos que estudian diferentes plataformas de vacunas. De las cinco vacunas candidatas contra la TB que se encuentran actualmente en estudios de eficacia de fase 3, tres son vacunas vivas atenuadas, y de estas, una se basa en la revacunación con BCG, otra en una vacuna BCG recombinante (VPM1002)⁹ y la tercera en una vacuna atenuada contra *M. tuberculosis* (MTBVAC)¹⁰.

Considerando que las nuevas vacunas son esenciales para poner fin a la pandemia de TB, STOP TB y el WGNV facilitan el desarrollo de vacunas nuevas y más eficaces contra la TB, promoviendo el consenso y el intercambio científico, y promocionando la investigación y el desarrollo. Es fundamental disponer de diferentes nuevas vacunas candidatas contra la

TB que funcionen en todas las poblaciones y en todos los grupos de edad, en particular en los adultos y adolescentes, para eliminar la TB de aquí a 2030 y cumplir los objetivos de la OMS al respecto^{11,12}.

El desarrollo de nuevas vacunas contra la TB es posible, ya que el 90% de las personas sanas infectadas por *M. tuberculosis* no desarrollan la enfermedad, lo que indica que el sistema inmunitario humano puede contener y protegerse de la TB en algunos casos. Las nuevas candidatas buscan replicar esta protección innata. La vacuna actual, la BCG, ofrece protección parcial, lo cual es un indicador positivo de la posibilidad de desarrollar vacunas que ofrezcan una mayor protección.

Los recientes resultados positivos de los ensayos clínicos de fase 2b con la vacuna candidata M72/AS01_E y el progreso en la línea de desarrollo clínico, los prometedores resultados de nuevas vacunas candidatas en modelos preclínicos y la mejor comprensión de la respuesta humana a la infección por *M. tuberculosis* respaldan la viabilidad del desarrollo de nuevas vacunas más eficaces.

El desarrollo de una vacuna es un proceso muy largo y muy costoso. Se necesitan recursos sustanciales y mantenidos para poder completar la investigación y el desarrollo de una nueva vacuna contra la TB, con grandes inversiones, como se describe en el Plan Mundial para Erradicar la TB 2023-2030 de la OMS. A pesar de la urgente necesidad de nuevas vacunas y de los continuos avances en este campo, la financiación para la investigación de vacunas contra la tuberculosis es muy limitada.

La vacuna de subunidad M72/AS01_E

Un ejemplo destacado entre las vacunas contra la TB candidatas es M72/AS01_E, que ha mostrado resultados prometedores en un ensayo clínico de fase 2b. En este estudio, realizado en adultos previamente vacunados con BCG y con infección previa por *M. tuberculosis* confirmada por la conversión positiva en el test de liberación de interferón gamma (QFT), se observó por primera vez una reducción significativa de los casos de TB activa confirmada microbiológicamente en los voluntarios vacunados con M72/AS01_E respecto a los que recibieron placebo (adyuvante compuesto por sucrosa, alfa-tocoferol, escualeno y Tween 80), lo que marcó un hito en el desarrollo de vacunas frente a la TB.

Desarrollada inicialmente por GlaxoSmithKline y en la actualidad impulsada por el Bill & Melinda Gates Medical Research Institute, M72/AS01_E

es una vacuna de subunidad proteica compuesta por dos antígenos de *M. tuberculosis* (Mtb32A y Mtb39A) formulados con el adyuvante liposomal AS01_E, también utilizado en otras vacunas, como la del herpes zóster.

En el ensayo de fase 2b, esta formulación mostró una eficacia del 50% en la prevención de la TB activa en adultos con infección previa por *M. tuberculosis* (QFT positivos)^{13,14}. Ahora se está evaluando en un ensayo de fase 3 multicéntrico con más de 20.000 participantes en países de África y Asia. A pesar de estos avances, aún están por determinar su eficacia en población pediátrica y la duración de la inmunidad inducida.

A diferencia de MTBVAC, la vacuna M72/AS01_E no incluye el repertorio antigénico completo de *M. tuberculosis* y requiere varias dosis junto con adyuvantes potentes. Su posible papel como vacuna de refuerzo o como parte de estrategias combinadas en adolescentes y adultos deberá definirse de acuerdo con los resultados de los ensayos en curso.

Revacunación con BCG

La evidencia acumulada indica que la revacunación con BCG conlleva escaso riesgo. Una revisión sistemática ha encontrado un ligero aumento de las reacciones locales y sistémicas leves, sin eventos adversos graves, en individuos inmunocompetentes¹⁵. En estudios realizados en escolares brasileños de 7-14 años, la revacunación no aportó protección adicional significativa¹⁶. No obstante, algunos análisis más amplios indican que, en ausencia de infección previa por *M. tuberculosis* o sensibilización por micobacterias ambientales, la eficacia de la vacuna BCG frente a la tuberculosis pulmonar —y posiblemente a las formas diseminadas— aumenta¹⁷.

Aunque no se recomienda de manera sistemática por falta de pruebas de eficacia frente a la enfermedad, la revacunación con BCG despierta un renovado interés. Algunos estudios en adolescentes sanos han sugerido una posible prevención de la infección, medida por la conversión sostenida del test de liberación de interferón gamma (IGRA)¹⁸. Sin embargo, un estudio realizado en Brasil no encontró diferencias significativas entre los grupos de BCG y de placebo en la conversión del test QFT Plus¹⁹.

Hay un ensayo clínico activo con BCG de fase 3 (TIPI), promovido por la Henry M. Jackson Foundation (NCT04453293), en adultos viajeros sanos a zonas de alta carga de TB, que compara BCG Japón (cepa Tokyo 172) con placebo para prevenir la infección primaria o sostenida.

VPM1002: una vacuna basada en BCG recombinante

VPM1002 es una vacuna BCG genéticamente modificada desarrollada en el Instituto Max Planck de Biología de Infecciones. Su diseño incluye la delección del gen *ureC* y la inserción del gen *hly*, codificante de la listeriolisina O, con el objetivo de potenciar la respuesta inmunitaria y la seguridad. En modelos preclínicos ha demostrado inducir respuestas de citocinas tipo 1 y 17, así como reducir la carga bacteriana y favorecer la apoptosis.

Los ensayos clínicos en curso con VPM1002 incluyen un estudio de fase 3 en India diseñado para evaluar la no inferioridad frente a BCG, un ensayo en contactos domiciliarios de pacientes con tuberculosis pulmonar para determinar su eficacia en la prevención de la enfermedad, el ensayo de fase 3 PriME que se desarrolla en lactantes de varios países africanos con el objetivo de prevenir la infección por *M. tuberculosis*, y un estudio de fase 2/3 en India y Bangladés orientado a prevenir las recaídas en adultos previamente tratados y curados de tuberculosis pulmonar.

MTBVAC: una nueva vacuna viva atenuada contra la tuberculosis

MTBVAC (*Mycobacterium Tuberculosis VACCine*) es la primera y única vacuna viva atenuada derivada directamente de una cepa humana de *M. tuberculosis* que ha llegado a estudios clínicos en humanos. Su desarrollo representa un enfoque innovador, que sigue los principios de Pasteur para las vacunas vivas atenuadas, en contraposición a la vacuna BCG, derivada de *M. bovis* tras 230 pases *in vitro* entre 1908 y 1921²⁰.

La cepa vacunal MTBVAC se basa en la cepa clínica Mt103 (linaje 4 euroafricano) de *M. tuberculosis*, que ha sido atenuada genéticamente mediante la delección estable y no reversible de dos genes clave para la virulencia: *phoP* y *fadD26*. El primero es un regulador maestro de la expresión de aproximadamente el 2% del genoma del bacilo, incluyendo factores de virulencia como ESAT6, mientras que *fadD26* participa en la síntesis de PDIM, un lípido esencial para la evasión inmunitaria.

MTBVAC conserva regiones del genoma ausentes en la vacuna BCG, como la región RD1 que codifica proteínas inmunodominantes, como ESAT6, CFP10 y PPE68. Esto se traduce en una mayor riqueza antigénica: 1603 epítomos frente a los 1084 de la vacuna BCG. Esta diferencia ha sido confirmada en estudios comparativos de inmunogenicidad tanto en mode-

los animales como en humanos, mostrando ser esencial en la mejora de la inmunidad respecto a la vacuna BCG²¹.

Contexto histórico y científico de las vacunas vivas atenuadas

Las vacunas vivas atenuadas han representado históricamente una de las herramientas más eficaces en la prevención de enfermedades infecciosas. Ejemplos paradigmáticos como las vacunas frente al sarampión y la rubeola, la de la poliomielitis oral y la de la fiebre amarilla, demuestran que es posible inducir una inmunidad robusta, duradera y multifacética a partir de patógenos viables modificados genéticamente o atenuados por pases sucesivos. Estos preparados simulan de manera más realista la infección natural, promoviendo respuestas inmunitarias completas tanto humorales como celulares.

En el caso de la TB, la vacuna BCG constituye un ejemplo temprano de este enfoque, desarrollada entre 1908 y 1921 mediante más de 200 pases de subcultivos de una cepa de *M. bovis*. No obstante, esta atenuación empírica derivó en una pérdida de regiones genómicas clave, como RD1, que contienen antígenos inmunodominantes ausentes en la vacuna BCG, pero presentes en las cepas humanas de *M. tuberculosis*. MTBVAC recupera este principio, pero lo hace con precisión genética, eliminando únicamente los genes esenciales para su virulencia y conservando el repertorio antigénico completo de *M. tuberculosis*, lo cual optimiza su potencial inmunógeno sin comprometer la seguridad.

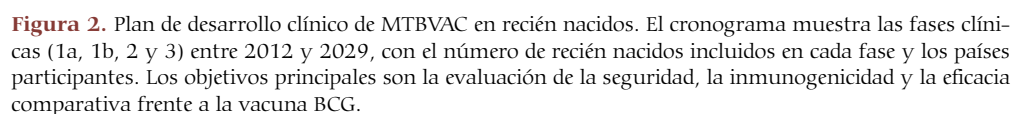
Evidencia preclínica: protección superior en modelos animales

En modelos preclínicos, MTBVAC ha demostrado una protección superior a BCG frente al desafío por *M. tuberculosis*^{20,22}. En macacos Rhesus vacunados por vía intradérmica, MTBVAC redujo de manera significativa la carga bacteriana, el número de lesiones pulmonares y la gravedad de la enfermedad, determinado mediante técnicas de imagen y hallazgos *post mortem*²². La respuesta inmunitaria fue predominantemente de tipo Th1, con un perfil robusto de células CD4+ polifuncionales (positivas para interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 2), incluyendo respuestas específicas frente a CFP10 (Fig. 1).

Desarrollo clínico: estudios en adultos, lactantes y recién nacidos

Desde 2012, MTBVAC ha sido evaluada en múltiples ensayos clínicos de fase 1²³ y de fase 2 en Europa y África. El primer estudio en adultos (PPD,

Uno de los hitos más relevantes en el desarrollo clínico de MTBVAC ha sido su evaluación en recién nacidos, con el objetivo de poder sustituir a la vacuna BCG en el calendario vacunal infantil. Entre 2015 y 2021 se realizaron en Sudáfrica estudios clínicos de fase 1b, con la participación de más de 36 recién nacidos sanos no expuestos al VIH²⁴, y de fase 2a, con distintas dosis de MTBVAC en comparación con BCG en 99 lactantes²⁵ (Fig. 2). Los resultados mostraron que MTBVAC es segura y bien tolerada en esta población, con una reactogenicidad comparable a la BCG. La inmunogenicidad fue mayor que la observada con BCG, tanto en magnitud como en



calidad, destacando la generación de células T CD4+ polifuncionales y la conversión positiva en el test QFT, que revirtió en más de la mitad de los casos al año de seguimiento.

Ensayo clínico de fase 3 en recién nacidos: en curso

Actualmente se está desarrollando un ensayo clínico de registro de fase 3 para evaluar la eficacia de MTBVAC en recién nacidos sanos en regiones endémicas de África subsahariana. El estudio, de diseño aleatorizado, doble ciego y controlado frente a vacuna BCG, incluirá 7120 recién nacidos distribuidos en dos grupos: uno vacunado con MTBVAC y otro con vacuna BCG estándar. La investigación contempla neonatos tanto no expuestos como expuestos al VIH (pero no infectados). Este ensayo, coordinado por la South African Tuberculosis Vaccine Initiative (SATVI), está diseñado para evaluar la eficacia clínica de MTBVAC frente a la enfermedad tuberculosa activa, así como su perfil de seguridad e inmunogenicidad. En caso de confirmarse los resultados preliminares, MTBVAC podría convertirse en una alternativa vacunal global para la primera infancia (Fig. 2).

Ensayos clínicos de fase 2b en adolescentes y adultos: en curso

Además de la indicación pediátrica, MTBVAC está siendo evaluada en adolescentes y adultos como vacuna primaria o de refuerzo en personas infectadas o no infectadas por *M. tuberculosis*. En el año 2025 se publicaron los resultados de seguridad e inmunogenicidad en adultos con y sin infección previa de tuberculosis en una fase 1b/2a, y MTBVAC mostró ser seguro e inmunógeno en adultos tanto QFT positivos como negativos²⁶. En febrero de 2025 se inició un ensayo clínico de fase 2b, denominado IMAGINE, para valorar la eficacia de MTBVAC en la prevención de la enfermedad activa en adolescentes y adultos jóvenes (entre 14 y 45 años) QFT positivos residentes en Tanzania, Kenia y Sudáfrica. Este ensayo incluirá 4300 participantes (Fig. 3).

Perspectivas futuras de MTBVAC

El avance de MTBVAC en su desarrollo clínico internacional supone un hito en la lucha global contra la TB. Si los resultados de los ensayos de fase 3 confirman su eficacia y seguridad, MTBVAC podría convertirse en la primera vacuna frente a la TB basada en una cepa humana atenuada aprobada para uso en humanos. Esto abriría la puerta a su inclusión en los

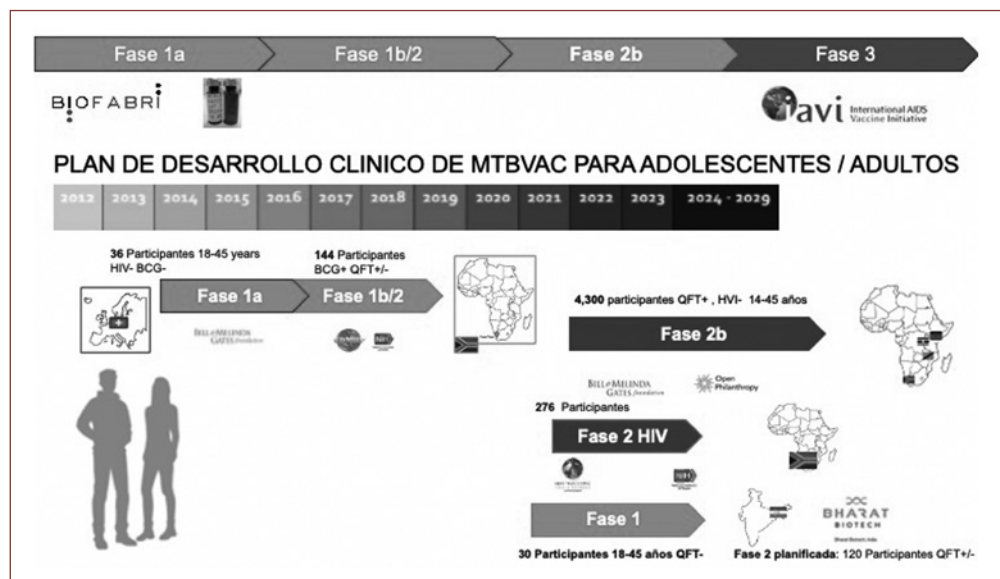


Figura 3. Plan de desarrollo clínico de MTBVAC en adolescentes y adultos. El cronograma representa las fases clínicas (1a, 1b/2, 2b y 3) previstas entre 2012 y 2029, con detalle del número de participantes, las características de inclusión (estado frente a BCG y prueba de liberación de interferón gamma [QFT]) y la localización geográfica de los ensayos. Los objetivos principales son la evaluación de la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia, incluyendo estudios en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

programas nacionales de inmunización, como sustituta de la vacuna BCG en recién nacidos o como refuerzo en adolescentes y adultos.

Desde el punto de vista técnico, MTBVAC reúne varias características deseables según la OMS: administración en dosis única por vía intradérmica, formulación estable sin adyuvantes, amplio repertorio antigénico, producción escalable y posibilidad de integración en plataformas regulatorias internacionales. Su desarrollo industrial a gran escala ya está en marcha gracias a la colaboración con Biofabri (Grupo Zendal) y a una red de financiación pública y filantrópica que incluye a la European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP), la Comisión Europea y la Gates Foundation, entre otros.

La posible aprobación de MTBVAC para recién nacidos, y más adelante para adolescentes y adultos, transformaría el paradigma de prevención de la TB. En particular, su uso en poblaciones con alta prevalencia de TB, como las de África subsahariana, Asia y América Latina, podría contribuir de manera significativa a reducir la incidencia y la mortalidad global de esta enfermedad.

MTBVAC representa una nueva generación de vacunas vivas atenuadas frente a la TB, con un diseño racional basado en la genética molecular de *M. tuberculosis* y una base experimental sólida en modelos animales y humanos. Su desarrollo clínico, actualmente en fases avanzadas, apunta a ofrecer una protección más eficaz que la vacuna BCG, con un perfil de seguridad similar y una inmunogenicidad superior. Si se confirma su eficacia, MTBVAC podría convertirse en una herramienta clave para alcanzar los objetivos de eliminación de la TB propuestos por la OMS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bloom DE, Black S, Salisbury D, Rappuoli R. Antimicrobial resistance and the role of vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:12868-71.
2. Brosch R, Gordon SV, Garnier T, Eiglmeier K, Frigui W, Valenti P, et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:5596-601.
3. Aguiló N, Gonzalo-Asensio J, Álvarez-Arguedas S, Marinova D, Gómez AB, Uranga S, et al. Reactogenicity to major tuberculosis antigens absent in BCG is linked to improved protection against *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Commun*. 2017;8:16085.
4. Lange C, Aaby P, Behr MA, Donald PR, Kaufmann SHE, Netea MG, et al. 100 years of *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:e2-12.
5. Zhang L, Ru HW, Chen FZ, Jin CY, Sun RF, Fan XY, et al. Variable virulence and efficacy of BCG vaccine strains in mice and correlation with genome polymorphisms. *Mol Ther*. 2016;24:398-405.
6. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PE, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;58:470-80.
7. Martinez L, Cords O, Liu Q, Acuna-Villaorduna C, Bonnet M, Fox GJ, et al. Infant BCG vaccination and risk of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis throughout the life course: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2022;10:e1307-16.
8. Rappuoli R, Aderem A. A 2020 vision for vaccines against HIV, tuberculosis and malaria. *Nature*. 2011;473:463-9.
9. Cotton MF, Madhi SA, Luabeya AK, Tameris M, Hesselning AC, Shenje J, et al. Safety and immunogenicity of VPM1002 versus BCG in South African newborn babies: a randomised, phase 2 non-inferiority double-blind controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:1472-83.
10. Arbues A, Aguiló JI, Gonzalo-Asensio J, Marinova D, Uranga S, Puentes E, et al. Construction, characterization and preclinical evaluation of MTBVAC, the first live-attenuated *M. tuberculosis*-based vaccine to enter clinical trials. *Vaccine*. 2013;31:4867-73.
11. Schrager LK, Vekemens J, Drager N, Lewinsohn DM, Olesen OF. The status of tuberculosis vaccine development. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:e28-37.
12. World Health Organization. WHO preferred product characteristics for new tuberculosis vaccines. Geneva: WHO; 2018. Disponible en: https://www.who.int/tb/features_archive/WHO_report_highlights_TB_top_priority/en/.

13. Meeren OVD, Hatherill M, Nduba V, Wilkinson RJ, Muyoyeta M, Brakel EV, et al. Phase 2b controlled trial of M72/AS01E vaccine to prevent tuberculosis. *N Engl J Med*. 2018;379:1621–34.
14. Tait DR, Hatherill M, Meeren OVD, Ginsberg AM, Brakel EV, Salaun B, et al. Final analysis of a trial of M72/AS01E vaccine to prevent tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;381:2429–39.
15. Bannister S, Sudbury E, Villanueva P, Perrett K, Curtis N. The safety of BCG revaccination: a systematic review. *Vaccine*. 2021;39:2736–45.
16. Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, et al. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*. 2025;366:1290–6.
17. Barreto ML, Pilger D, Pereira SM, Genser B, Cruz AA, Cunha SS, et al. Causes of variation in BCG vaccine efficacy: examining evidence from the BCG REVAC cluster randomized trial to explore the masking and the blocking hypotheses. *Vaccine*. 2014;32:3759–64.
18. Schmidt AC, Fairlie L, Hellström E, Luabeya Kany Kany A, Middelkoop K, Naidoo K, et al. BCG revaccination for the prevention of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med*. 2025;392:1789–800.
19. Pittet LF, Messina NL, Orsini F, Moore CL, Abruzzo V, Barry S, et al. Randomized trial of BCG vaccine to protect against Covid-19 in health care workers. *N Engl J Med*. 2023;388:1582–96.
20. Martín C, Marinova D, Aguiló N, Gonzalo-Asensio J. MTBVAC, a live TB vaccine poised to initiate efficacy trials 100 years after BCG. *Vaccine*. 2021;39:7277–85.
21. Gonzalo-Asensio J, Marinova D, Martín C, Aguiló N. MTBVAC: attenuating the human pathogen of tuberculosis (TB) toward a promising vaccine against the TB epidemic. *Front Immunol*. 2017;8:1803.
22. White AD, Sibley L, Sarfas C, Morrison A, Gullick J, Clark S, et al. MTBVAC vaccination protects rhesus macaques against aerosol challenge with *M. tuberculosis* and induces immune signatures analogous to those observed in clinical studies. *NPJ Vaccines*. 2021;6:4.
23. Spertini F, Audran R, Chakour R, Karoui O, Steiner-Monard V, Thierry AC, et al. Safety of human immunisation with a live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine: a randomised, double-blind, controlled phase I trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3:953–62.
24. Tameris M, Mearns H, Penn-Nicholson A, Gregg Y, Bilek N, Mabwe S, et al. Live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine MTBVAC versus BCG in adults and neonates: a randomised controlled, double-blind dose-escalation trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:757–70.
25. Tameris M, Rozot V, Imbratta C, Geldenhuys H, Mendelsohn SC, Luabeya AKK, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of MTBVAC in infants: a phase 2a randomised, double-blind, dose-defining trial in a TB endemic setting. *eBioMedicine*. 2025;114:105628.
26. Luabeya AKK, Rozot V, Imbratta C, Ratangee F, Shenje J, Tameris M, et al. Live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine, MTBVAC, in adults with or without *M. tuberculosis* sensitisation: a single-centre, phase 1b-2a, double-blind, dose-escalation, randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2025;13:e1030–42.

Inmunización frente a virus respiratorios

Efectividad de la inmunización con nirsevimab en la segunda temporada

INTRODUCCIÓN

No hace falta explicar a los pediatras la preocupación y la angustia que ocasionan a los padres los procesos de dificultad respiratoria en sus hijos lactantes. No hace falta recordar a los pediatras la sobrecarga asistencial que cada otoño-invierno suponen las infecciones por virus respiratorio sincitial (VRS) en las consultas de asistencia primaria, las unidades de urgencias, las salas de hospitalización y las unidades de cuidados intensivos pediátricos. No hace falta recordar a los responsables de la organización e implementación del sistema de transporte medicalizado la exigencia y las dificultades que suceden («sacuden» podríamos decir) cada temporada de VRS al tener que desplazar a lactantes desde zonas lejanas, o al tener que buscar («peregrinar» a menudo) cunas de hospitalización o de cuidados críticos de unos centros a otros debido a las altísimas ocupaciones que dejaban pronto sin camas a los hospitales. No hace falta recordar a los gestores sanitarios el enorme incremento del uso recursos y, por tanto, de costes económicos, que ocasionaba cada temporada el VRS al tener que aumentar el número de camas y, en consecuencia, de personal sanitario (pediatras y enfermeras expertas en pediatría), a menudo compitiendo con el periodo de vacaciones navideñas y con el incremento de ingresos también de pacientes adultos en las mismas fechas¹.

Sin embargo, lo explico y recuerdo por escrito en estas páginas para immortalizar en este libro un acontecimiento excepcional que cambió en la temporada invernal 2023-2024 la epidemiología de las bronquiolitis y las neumonías por VRS, y que se ha mantenido y consolidado en la siguiente temporada. La implantación generalizada de la inmunización con un anticuerpo monoclonal, el nirsevimab, a todos los lactantes menores de 6 meses en el momento del inicio de la temporada habitual de epidemia por VRS (octubre) y a todos los que nacían a partir de esa fecha y hasta el final previsible de la epidemia anual (marzo), en todas las comunidades autónomas españolas², ha supuesto un espectacular cambio epidemiológico y, posiblemente, de la evolución natural de la infección y la enfermedad por VRS en los lactantes. Las cifras de pacientes atendidos en los distintos dispositivos sanitarios pediátricos no engañan. En esta ocasión, como sucede siempre que un resultado en salud es realmente satisfactorio, no ha sido necesario esperar a los números y las estadísticas oficiales para que haya sido evidente a ojos de todos los implicados (padres, personal sanitario, gestores de salud) la reducción extraordinaria de los casos de infecciones de vías respiratorias bajas debidas al VRS en lactantes. Y un hecho destacado ha sido la altísima tasa de cobertura que la inmunización con nirsevimab ha tenido en nuestro país³, circunstancia especialmente remarcable cuando esta medida se implantaba en las comunidades autónomas españolas por primera vez, y de forma absolutamente pionera en el mundo.

No tengo la menor duda respecto a la importancia de los pediatras en promover la acertada decisión del Ministerio de Sanidad, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en el que están representadas todas las comunidades autónomas, de recomendar la inmunización con nirsevimab en el año 2023 y la extraordinaria aceptación de la medida. Y esto tiene especial mérito por cuanto conlleva una inyección a los recién nacidos a partir del 1 de octubre, administrada en las primeras horas de vida, y a comienzos de octubre a los lactantes nacidos desde el 1 de abril hasta el 30 de septiembre.

EFFECTIVIDAD DE LA INMUNIZACIÓN CON NIRSEVIMAB EN LA PRIMERA TEMPORADA

Los resultados de la primera temporada de inmunización en Cataluña fueron excelentes⁴, y los publicados por las distintas comunidades autónomas son muy similares⁵⁻⁸.

Los datos publicados disponibles de Cataluña se refieren exclusivamente a los lactantes nacidos entre el 1 de abril y el 30 de septiembre⁴: cobertura

de la inmunización del 87,2% y efectividad del nirsevimab para reducir las infecciones por VRS atendidas en asistencia primaria del 68,9%, las hospitalizaciones del 87,6% y los ingresos en unidades de cuidados intensivos del 90,1%.

En un estudio llevado a cabo por una amplia red de investigación en atención primaria que analizó la efectividad del nirsevimab para prevenir las infecciones de vías respiratorias bajas causadas por el VRS que requirieran visita médica, que incluyó a los nacidos a partir del 1 de octubre de 2023 inmunizados al nacer en los hospitales y los nacidos entre el 1 de abril y el 30 de septiembre de 2023 que fueron recaptados, la efectividad global fue del 75,8%, ascendiendo al 80,2% en el grupo de repesca⁵.

Otro estudio multicéntrico basado en vigilancia activa en nueve centros hospitalarios de tres comunidades autónomas investigó la efectividad del nirsevimab para prevenir las hospitalizaciones por infecciones de vías respiratorias bajas causadas por el VRS, y estimó una efectividad del 70,2%⁶.

Galicia estableció desde el inicio de la inmunización con nirsevimab un excelente programa de vigilancia y seguimiento longitudinal, el Nirse-Gal, con datos abiertos a la comunidad científica⁷. Los primeros resultados publicados fueron sobre la efectividad y el impacto de la profilaxis universal con nirsevimab para evitar la hospitalización debida al VRS, y aportan mucha información complementaria. Se inmunizó al 91,7% de los lactantes elegibles, distribuidos en un 89,9% en el grupo de repesca y un 95,4% en el grupo estacional inmunizados al nacer. También se ofrece el importante dato de que se inmunizó al 97% de los recién nacidos de grupos de alto riesgo. La efectividad para la prevención de hospitalización en el grupo global fue del 82,0% y ascendió al 86,9% frente a infección grave de vías respiratorias bajas por VRS que requería oxigenoterapia. Se concluye que las hospitalizaciones se redujeron en un 89,9% y que el número de inmunizaciones necesario para evitar un caso de hospitalización por infección de vías respiratorias bajas causada por VRS era de 25, una cifra excepcionalmente satisfactoria.

En la Comunidad de Madrid se realizó un estudio prospectivo de cohortes de base poblacional para valorar la efectividad del nirsevimab en la reducción de la carga de enfermedad debida al VRS a lo largo del tiempo⁸. En 33.885 participantes analizados se detectaron 4100 episodios atendidos en atención primaria, 1954 visitas a urgencias de hospital y 509 ingresos hospitalarios, de los que 82 requirieron cuidados intensivos. Esto supuso una efectividad ajustada del nirsevimab para prevenir la hospitalización

debida a infección por VRS del 93,6% a los 30 días y del 87,6% a los 150 días. El número necesario de inmunizados para prevenir una hospitalización en los siguientes 30 días fue de 314, y bajó a 24 al considerar hasta 150 días. La efectividad ajustada del nirsevimab para evitar el ingreso en la unidad de cuidados intensivos fue del 94,4% a los 30 días y del 92,1% a los 90 días.

EFFECTIVIDAD DE LA INMUNIZACIÓN CON NIRSEVIMAB EN LA SEGUNDA TEMPORADA

¿Se han mantenido estos excelentes resultados en la segunda temporada de inmunización? Los datos disponibles en el momento de escribir este capítulo son aún preliminares, pero ya permiten ver que sí.

De la información disponible del programa de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SIVIRA) del Centro Nacional de Epidemiología del Ministerio de Sanidad⁹ cabe destacar:

- En «Tasa estimada de VRS por temporada. Vigilancia en atención primaria, temporadas 2020-21 a 2024-25» se aprecia una clara reducción de casos en la temporada 2024-2025 con respecto a la temporada 2022-2023 (Fig. 1).
- Al analizar la «Tasa estimada semanal de VRS por grupos de edad. Vigilancia en atención primaria» se observa que las tasas en menores de 1 año, aunque son las más elevadas, no son tan altas como cabría esperar en relación a los niños de 1 a 4 años (Fig. 2).
- El análisis de la «Tasa estimada semanal de hospitalización por VRS por temporada. Temporadas 2020-2021 a 2024-2025» muestra una marcada reducción entre la temporada 2022-2023 y las dos últimas temporadas en que se había implantado la inmunización con nirsevimab, siendo la reducción aún más evidente en la temporada 2024-2025, que corresponde a la segunda temporada de nirsevimab (Fig. 3).

Además, en el informe se pone de manifiesto que existe una estricta vigilancia virológica del VRS, con el objetivo de detectar posibles mutaciones que pudieran disminuir la eficacia del nirsevimab (Fig. 4).

Por su parte, de los datos del Sistema d'Informació per a la Vigilància d'Infeccions a Catalunya (SIVIC), de la Agència de Salut Pública de Catalunya¹⁰, cabe destacar lo siguiente:

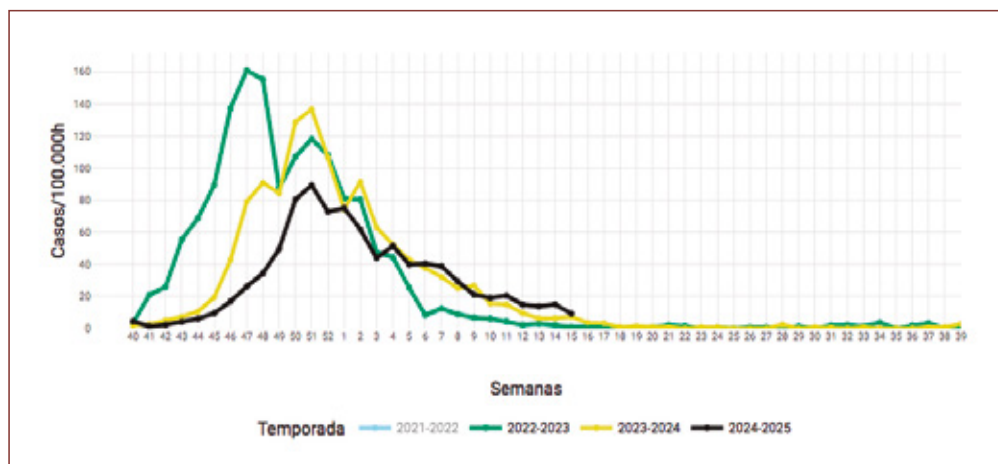


Figura 1. Tasa estimada de casos de infección por VRS por temporada. Vigilancia en atención primaria, temporadas 2020-2021 a 2024-2025⁹.

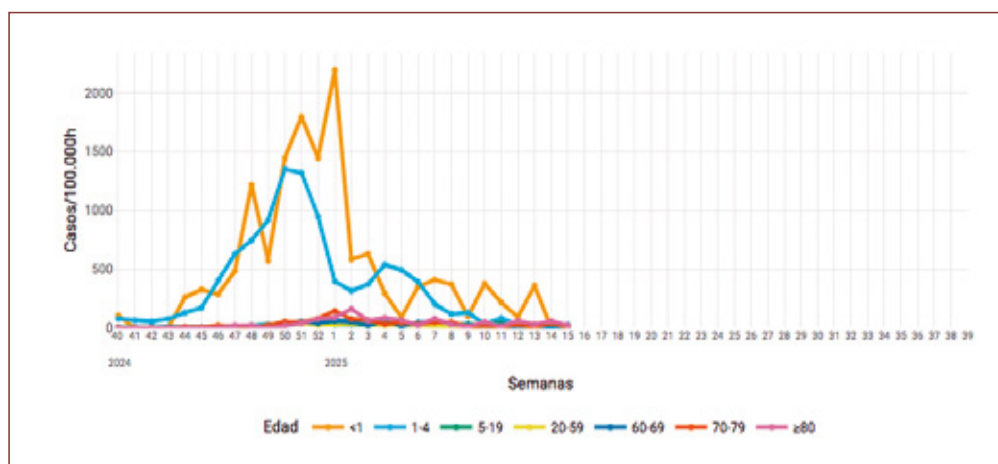


Figura 2. Tasa estimada semanal de casos de infección por VRS por grupos de edad. Vigilancia en atención primaria⁹.

- La comparación de las «Tasas estimadas de VRS en Cataluña» en las temporadas 2022-2023, 2023-2024 y 2024-2025 muestra una marcada reducción desde un pico de más de 140 casos/100.000 en la temporada previa a la instauración de la inmunización con nirsevimab a un pico de 115/100.000 en la primera temporada de nirsevimab y menor de 110/100.000 en la segunda temporada (Fig. 5). Tal disminución entre temporadas no se detectó para otros virus respiratorios, como

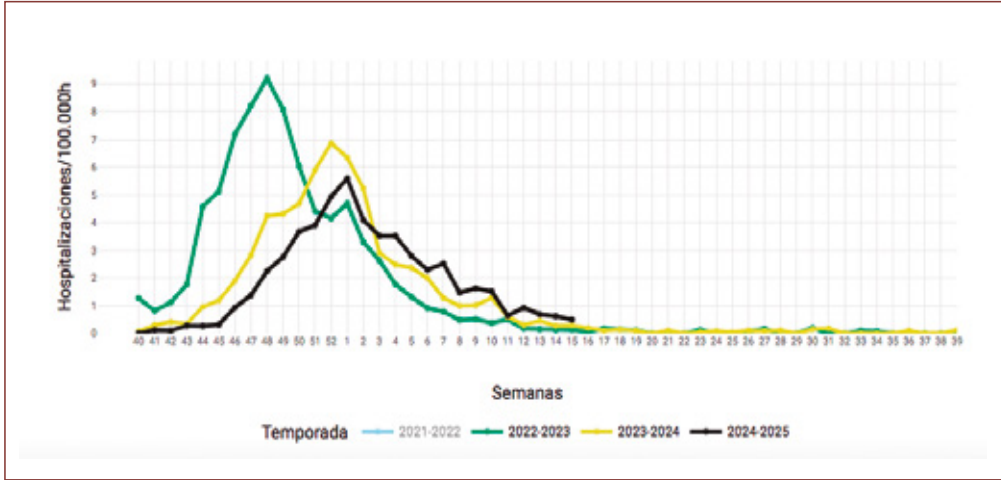


Figura 3. Tasa estimada semanal de hospitalizaciones por VRS por temporada. Temporadas 2020-2021 a 2024-2025⁹.

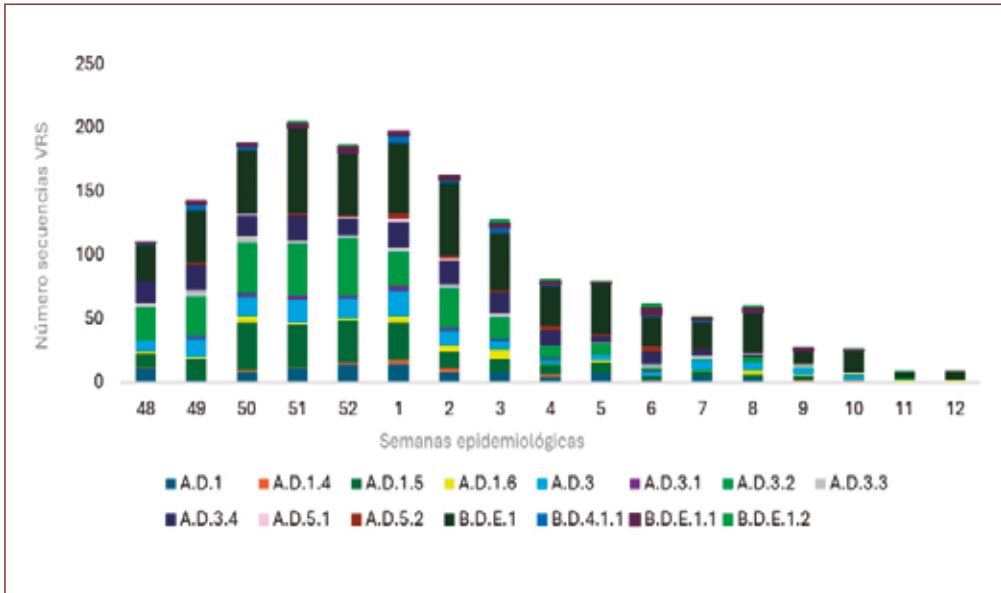


Figura 4. Número semanal de clados circulantes de VRS según la información obtenida de laboratorios de la red RELECOV, temporada 2024-2025⁹.

rinovirus y metaneumovirus, que más bien tendieron a aumentar de la temporada 2022-2023 a la 2024-2025¹⁰.

- La «Comparación de diagnósticos de bronquiolitis con temporadas previas» evidencia una gran disminución de los diagnósticos clínicos entre

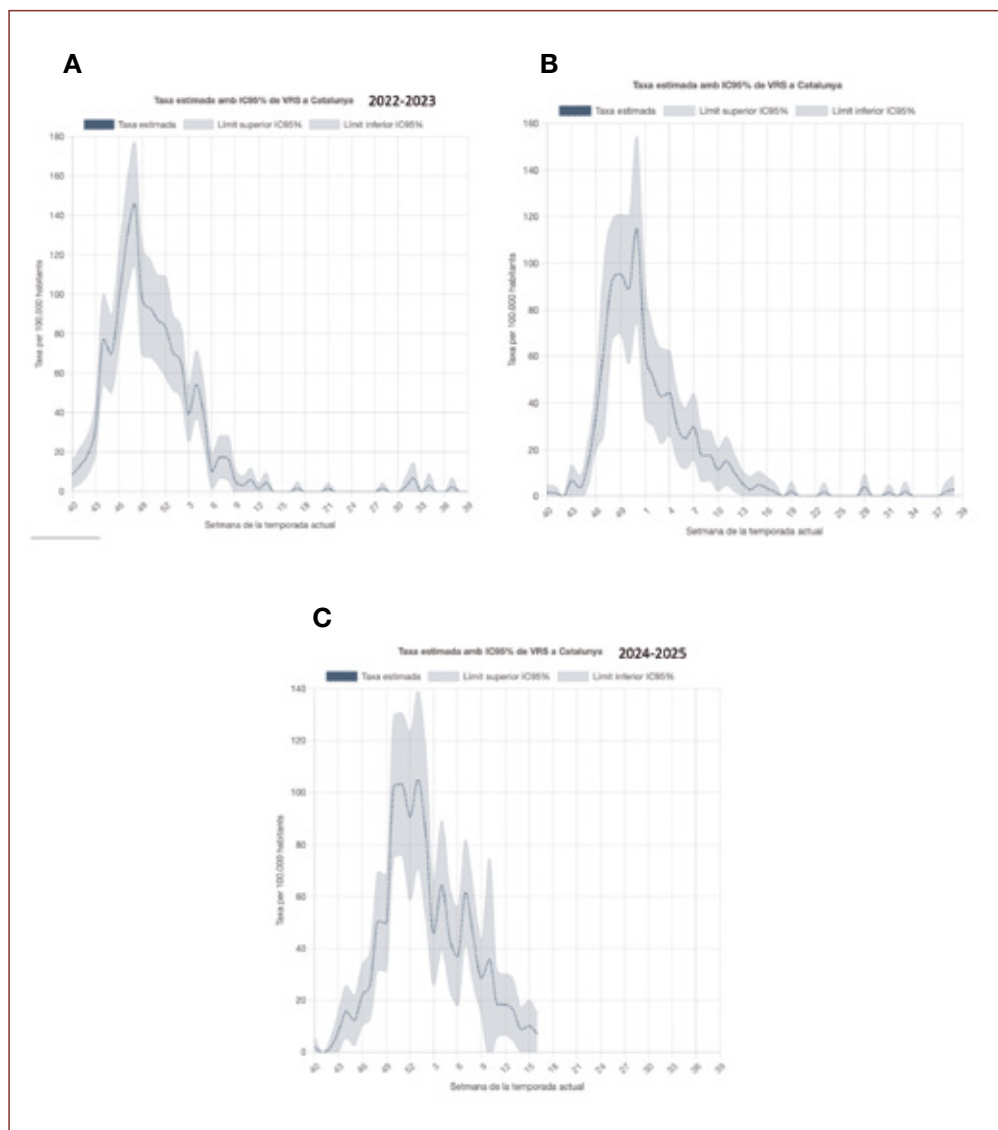


Figura 5. Tasas estimadas de casos (con IC95%) en Cataluña. **A:** temporada 2022-2023. **B:** temporada 2023-2024. **C:** temporada 2024-2025¹⁰.

la temporada previa al nirsevimab y las dos temporadas con nirsevimab, con un descenso aún mayor en la segunda temporada (Fig. 6).

- Las «Tasas de bronquiolitis por grupos de edad» muestran una espectacular reducción en los menores de 1 año, desde un pico de 2300 casos/100.000 en la temporada 2022-2023 a poco más de 1100 casos/100.000 en la

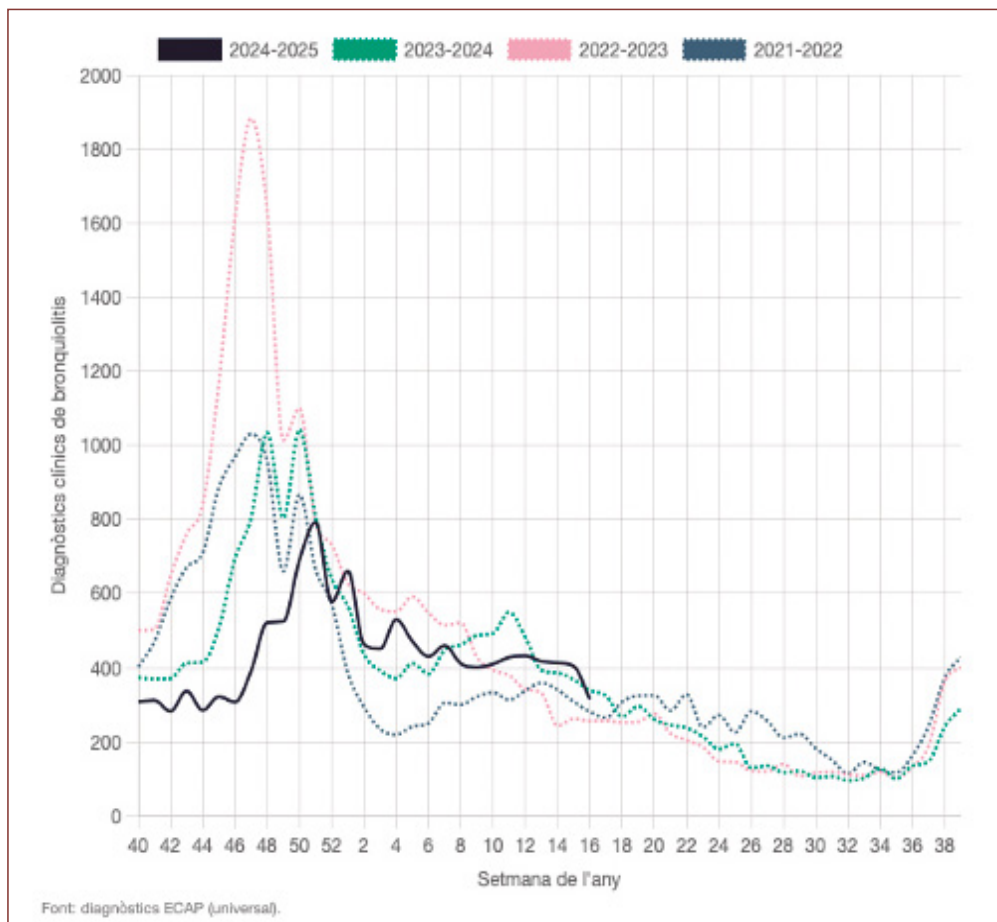


Figura 6. Tasas estimadas de casos de infección por VRS en Cataluña por temporadas (2021-2025)¹⁰.

temporada 2023-2024 e inferior a 700/100.000 en la temporada actual (Fig. 7). En los de entre 1 y 2 años de edad, la disminución es menos perceptible, pasando de un pico cercano a 500 casos/110.000 en la temporada 2022-2023 a un pico de 400/100.000 en la temporada 2023-2024 y de 300/100.000 en la temporada 2024-2025 (Fig. 7).

- En lo que respecta a los «Diagnósticos de bronquiolitis por grupos de edad» se observa la misma tendencia muy significativa a una disminución del número de casos en los menores de 1 año entre la temporada previa a la instauración de la inmunización con nirsevimab y las dos posteriores, con un pico de 1200 casos en la temporada 2022-2023, algo por debajo de 600 en la temporada 2023-2024 y de unos 360 en

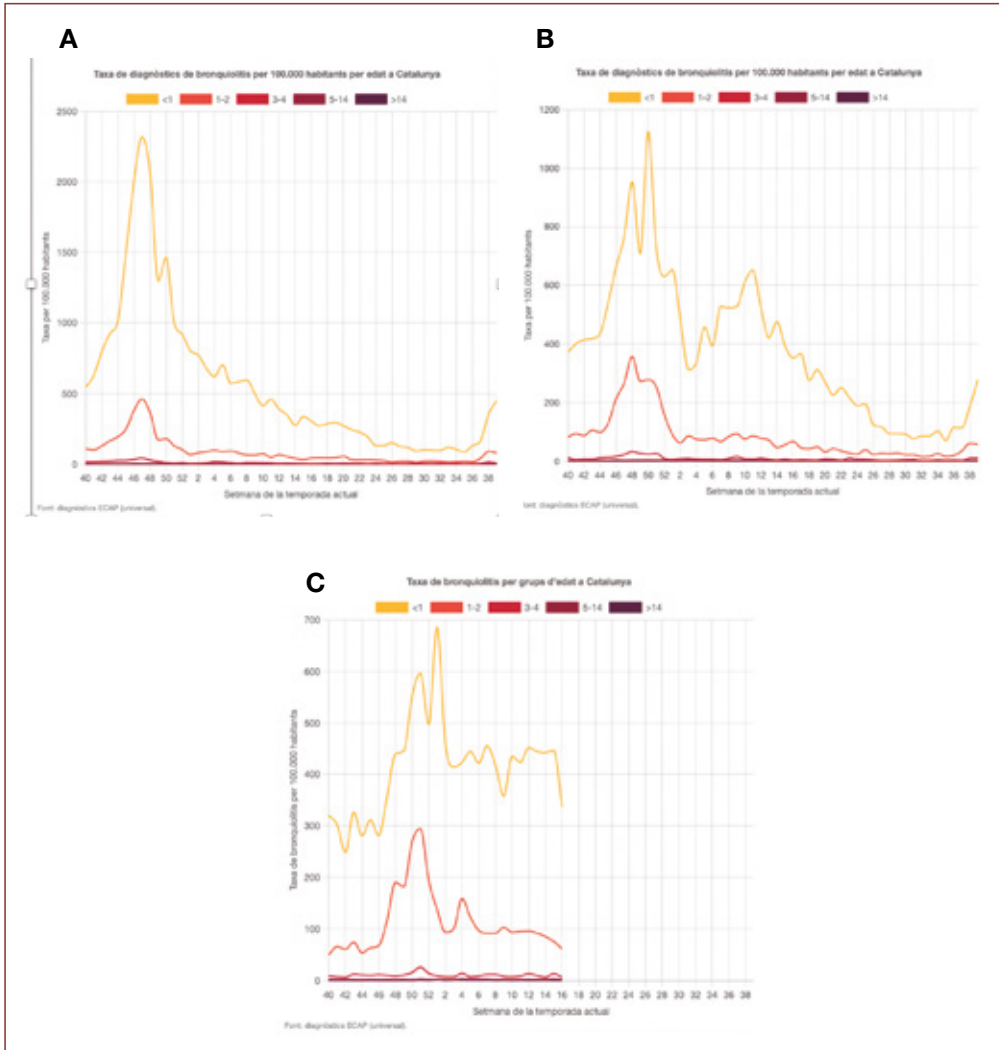


Figura 7. Tasas de diagnósticos de bronquiolitis por 100.000 habitantes, por edad, en Cataluña. **A:** temporada 2022-2023. **B:** temporada 2023-2024. **C:** temporada 2024-2025¹⁰.

la temporada 2024-2025 (Fig. 8). En el grupo de edad de 1 a 2 años, las diferencias son menores: un pico aproximado de 550 casos en la temporada 2022-2023, de 420 casos en la temporada 2023-2024 y algo inferior a 350 casos en la temporada 2024-2025 (Fig. 8).

- En la figura 8 se puede ver que la curva del número de casos en niños de 1 a 2 años (no inmunizados en la temporada) se acerca cada vez más a la de los menores de 1 año (inmunizados en esa temporada).

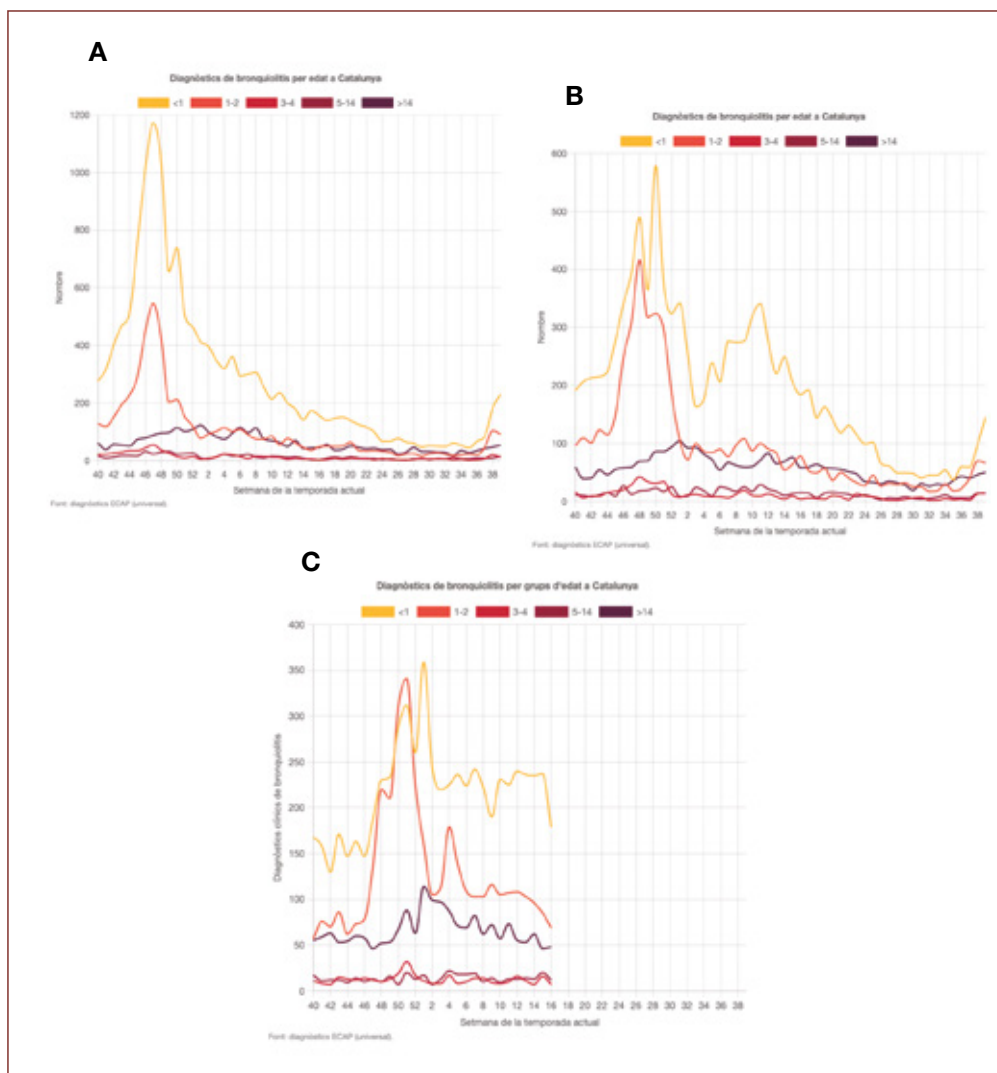


Figura 8. Diagnósticos de bronquiolitis por edad en Cataluña. **A:** temporada 2022-2023. **B:** temporada 2023-2024. **C:** temporada 2024-2025¹⁰.

- Un hecho muy remarcable de la inmunización con nirsevimab es que llega a toda la población, lo que hace que la reducción de las tasas de casos de bronquiolitis se produzca equitativamente en todos los susceptibles, con independencia del índice socioeconómico (Fig. 9).

Los siempre actualizados y completos datos del Nirse-Gal de la Dirección Xeral de Saúde Pública de Galicia¹¹ muestran la situación epidemiológica a la fecha de este escrito (Fig. 10):

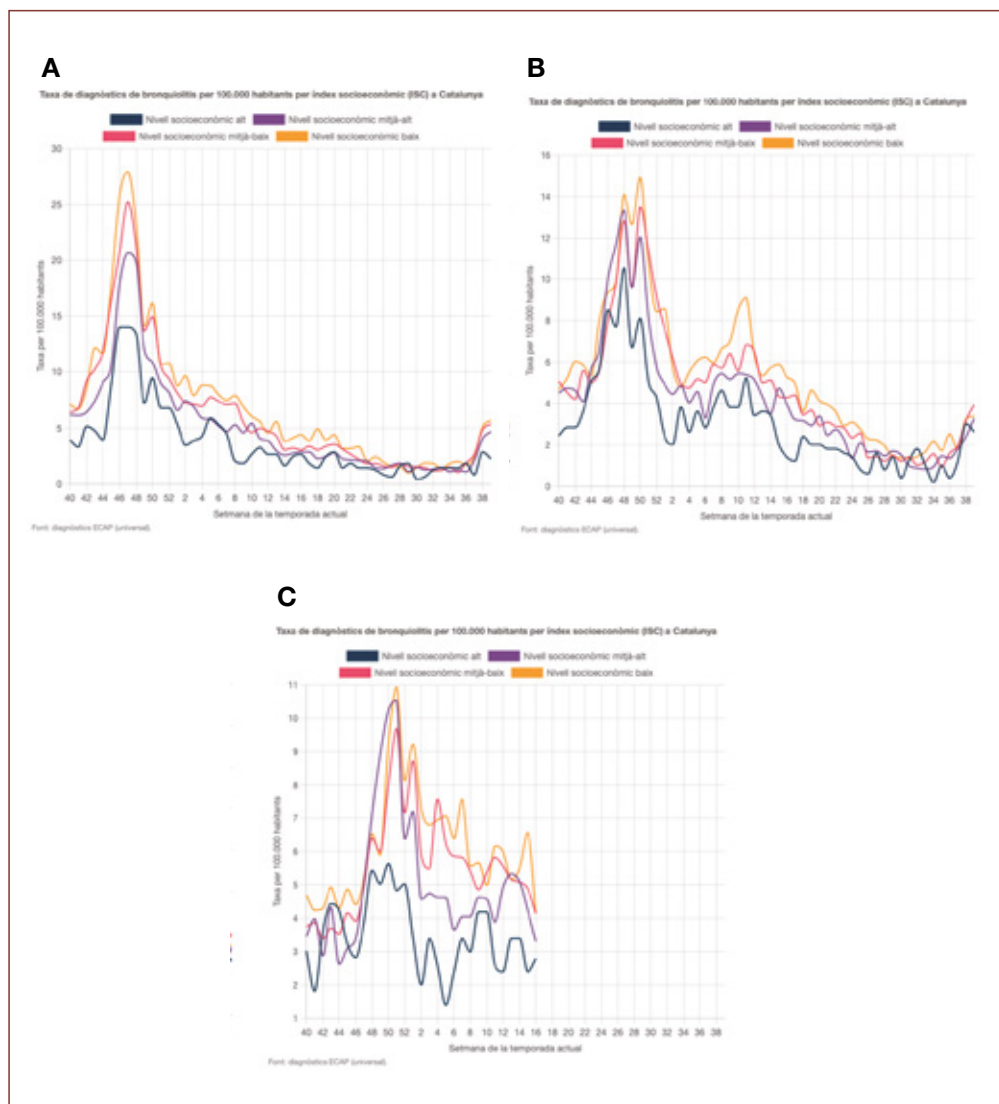


Figura 9. Tasas de diagnósticos de bronquiolitis por 100.000 habitantes, por índice socioeconómico, en Cataluña. **A:** temporada 2022-2023. **B:** temporada 2023-2024. **C:** temporada 2024-2025¹⁰.

- La cobertura vacunal de esta temporada es del 90,4% para los lactantes de la campaña estacional y del 89,5% para los de repesca; el 100% de los catalogados como de riesgo han sido inmunizados¹¹.
- La asistencia en atención primaria por bronquiolitis aguda en menores de 2 años se muestra en la figura 11.

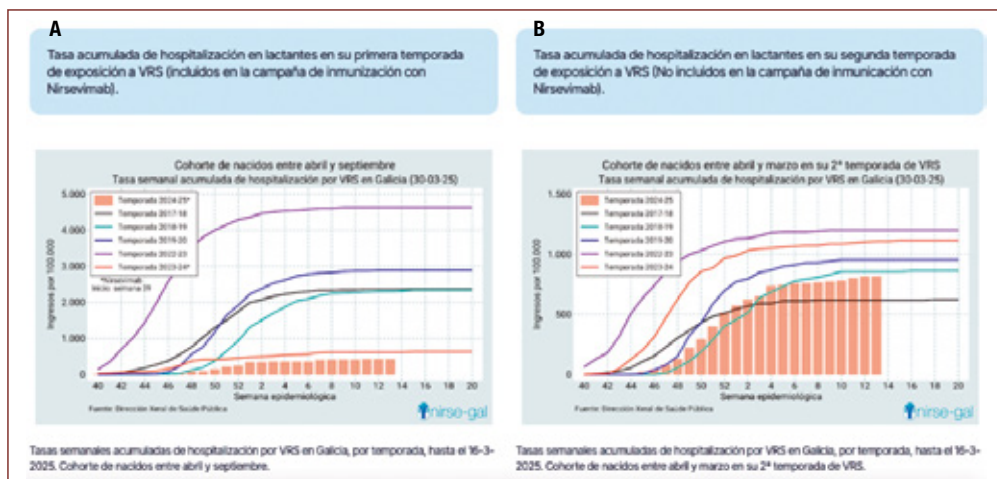


Figura 10. Tasas semanales de hospitalización por VRS en Galicia por temporada. **A:** cohorte inmunizada en la temporada actual. **B:** cohorte inmunizada en la temporada pasada¹¹.

- La asistencia en atención primaria por bronquiolitis aguda en nacidos en los 6 meses previos a la campaña se muestra en la figura 12.
- La asistencia en atención primaria por bronquiolitis aguda en menores de 6 meses se muestra en la figura 13.
- Las hospitalizaciones por VRS en lactantes inmunizados con nirsevimab nacidos en los 6 meses previos al inicio de la campaña se muestran en la figura 14.
- Las hospitalizaciones por VRS en lactantes menores de 6 meses inmunizados con nirsevimab nacidos durante los 6 meses de la campaña se muestra en la figura 15.

En conjunto, los datos presentados como resumen de lo sucedido en España atestiguan que en esta segunda temporada de inmunización con nirsevimab se han mantenido unas coberturas de inmunización cercanas al 90%, una reducción de las visitas en los centros de asistencia primaria por bronquiolitis aguda de alrededor del 50%, una disminución de las visitas a urgencias de los hospitales por bronquiolitis aguda en menores de 12 meses del orden del 60-70%, una disminución de las hospitalizaciones debidas a bronquiolitis o neumonía por VRS en menores de 1 año del 80-90%, y una disminución de los lactantes ingresados en unidades de cuidados intensivos a causa de bronquiolitis o neumonía por VRS cercana al 90%.

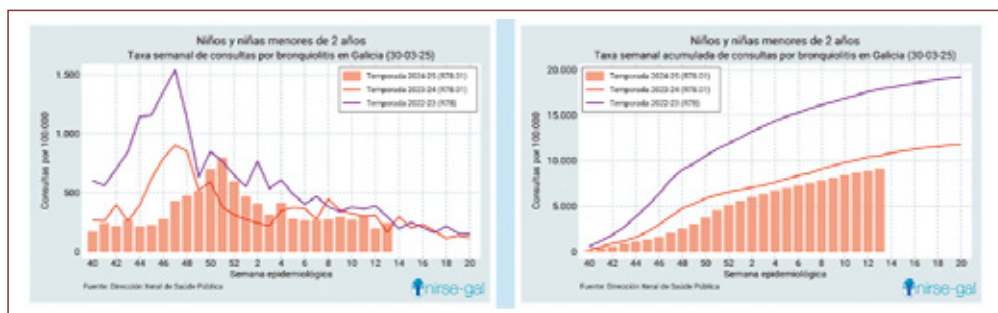


Figura 11. Tasas de consultas por bronquiolitis en atención primaria en niños menores de 2 años en Galicia¹¹.

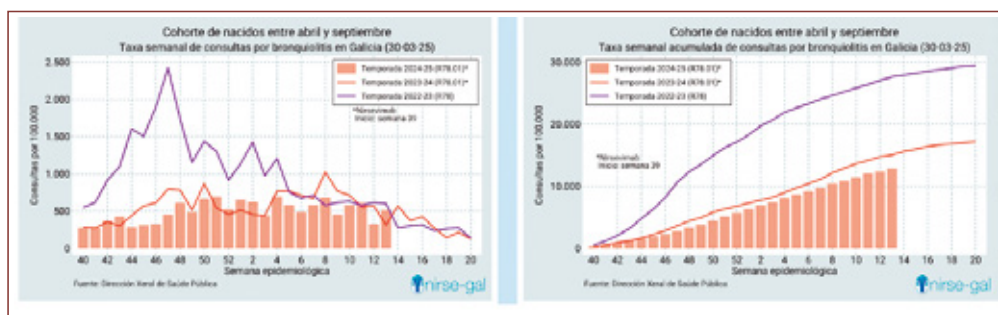


Figura 12. Tasas de consultas por bronquiolitis en atención primaria en lactantes nacidos en los 6 meses previos al inicio de la campaña de inmunización con nirsevimab en Galicia¹¹.

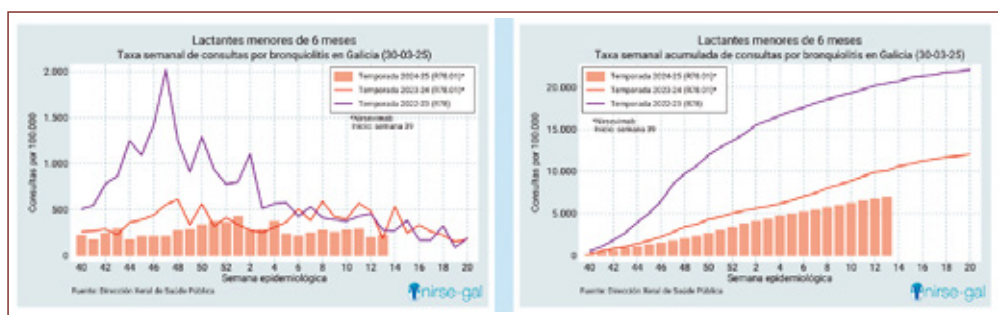


Figura 13. Tasas de consultas por bronquiolitis en atención primaria en lactantes menores de 6 meses en Galicia¹¹.

Los pediatras, el sistema sanitario y la sociedad en su conjunto hemos vivido un acontecimiento extraordinario, esperado y perseguido desde hace años sin éxito hasta ahora: la prevención masiva de la bronquiolitis y de la neumonía ocasionadas por el VRS en lactantes menores de 9 meses, que son los que padecen las formas más graves de esta infección. La

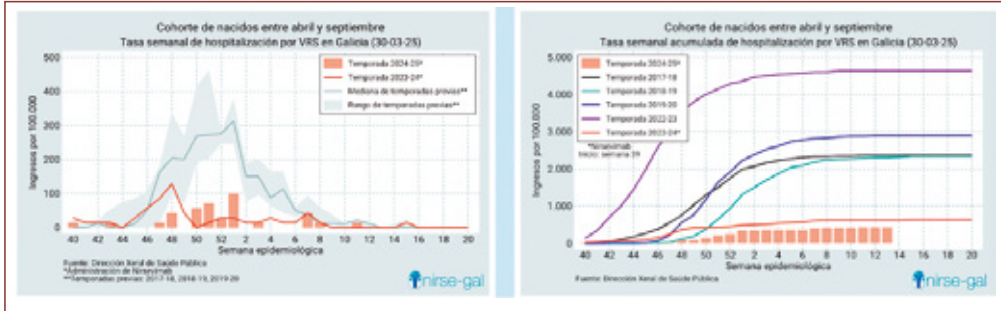


Figura 14. Tasas de hospitalizaciones por VRS en lactantes nacidos en los 6 meses previos al inicio de la campaña de inmunización con nirsevimab en Galicia¹¹.

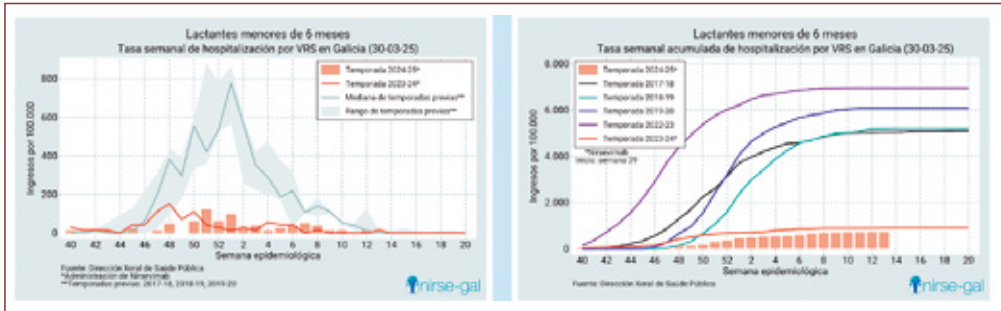


Figura 15. Tasas de hospitalizaciones por VRS en lactantes menores de 6 meses durante la campaña de inmunización con nirsevimab en Galicia¹¹.

inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales no impide la infección, lo que hace es evitar que se convierta en una enfermedad clínicamente significativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodrigo C. La immunització oportuna. *Pediatr Catalana*. 2024;84:164-5.
2. Ministerio de Sanidad, Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2023. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>.
3. Grupo de trabajo de inmunización frente a VRS en población infantil de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de inmunización pasiva para prevención de enfermedad grave por VRS en la población infantil. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, noviembre de 2024. (Consultado el 20 de abril de 2025.) Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VRS_infantil.pdf.

4. Coma E, Martínez-Marcos M, Hermosilla E, Mendioroz J, Reñé A, Fina F, et al. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care settings: a retrospective cohort study in infants in Catalonia (Spain). *Arch Dis Child*. 2024;109:736-41.
5. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, López-Labrador FX, Garcés-Sánchez M, Escribano-López B, et al. Nirsevimab effectiveness against severe RSV infection in the primary care setting. *Pediatrics*. 2025;155:e2024066393.
6. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, López-Labrador X, Mengual-Chuliá B, Fernández-García C, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Eurosurveillance*. 2024;29:2400046.
7. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O, Otero-Borrás MT, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalization for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2024;24:817-28.
8. Barbas del Buey JF, Íñigo Martínez J, Gutiérrez Rodríguez MA, Alonso García M, Sánchez-Gómez A, Lasheras Carbajo MMD, et al. The effectiveness of nirsevimab in reducing the burden of disease due to respiratory syncytial virus (RSV) infection over time in the Madrid region (Spain): a prospective population-based cohort study. *Front Public Health*. 2024;12:1441786.
9. Programa de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SIVIRA) del Centro Nacional de Epidemiología del Ministerio de Sanidad. (Consultado el 23 de abril de 2025.) Disponible en: <https://cne.isciii.es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/gripe-covid-19-y-otros-virus-respiratorios>.
10. Sistema d'Informació per a la Vigilància d'Infeccions a Catalunya (SIVIC) de la Agència de Salut Pública de Catalunya. (Consultado el 23 de abril de 2025.) Disponible en: <https://salutpublica.gencat.cat/ca/ambits/vigilancia/sivic/>.
11. Informe de seguimiento del virus sincitial respiratorio en Galicia (Nirse-Gal) de la Dirección Xeral de Saúde Pública de Galicia. (Consultado el 23 de abril de 2025.) Disponible en: <https://www.nirsegal.es/>.

Efectividad de la vacunación frente al virus respiratorio sincitial en el adulto

INTRODUCCIÓN

El virus respiratorio sincitial (VRS) es un importante problema de salud pública mundial, en especial en la edad pediátrica. Según datos de 2019, se estima que la carga global de enfermedad en todo el mundo en niños menores de 5 años fue de 33 millones de episodios de infección respiratoria, entre 3 y 6 millones de hospitalizaciones y 26.300 muertes. Una de cada 50 muertes en niños menores de 5 años y una de cada 28 en niños menores de 6 meses son atribuibles al VRS¹.

No obstante, aunque la incidencia y la gravedad de la infección por VRS clásicamente se han relacionado con los lactantes y los niños menores de 2 años, en la actualidad se dispone de evidencias científicas claras que muestran la importancia del VRS como causa de enfermedad grave, hospitalización y muerte en los adultos, en especial en los mayores de 60 años y en aquellos con comorbilidad. En el mundo, según datos del informe de carga de la enfermedad entre 1990 y 2019, se estima que el número total de muertes atribuibles al VRS asciende a más de 300.000, de las cuales un tercio ocurren en países de baja renta; en los adultos, la tasa más alta corresponde a los mayores de 70 años². Según los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis que incluye 21 estudios realizados en Europa,

los Estados Unidos de América, Canadá, Japón y Corea del Sur, y que analiza la carga de la enfermedad en adultos mayores de 60 años, el 1,62% padecen cada año una infección por VRS (más de 5 millones de casos), con una tasa de hospitalización del 0,15% (más de 470.000 casos) y una letalidad del 7% (33.000 muertes)³.

En los Estados Unidos de América, de acuerdo con los datos del sistema de vigilancia RSV-NET, se estima que el número de hospitalizaciones anuales por VRS en adultos oscila entre 60.000 y 120.000, con 6000 a 10.000 muertes anuales atribuibles a esta causa, y con tasas superiores en relación con la edad (Fig. 1)⁴.

En España, según datos de SIVIRA de la temporada 2023-2024, del total de adultos atendidos por infección por VRS en atención primaria, el 45% eran personas mayores de 64 años, y de los que requirieron hospitalización, el 91% tenían más de 60 años; la mayoría de las defunciones se produjeron en pacientes mayores de 84 años (Fig. 2)⁵.

Además de la edad, la insuficiencia renal crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la obesidad mórbida, el asma, la enfermedad coronaria, la diabetes *mellitus*, el tabaquismo y la inmunosupresión, entre otros, son factores de riesgo de hospitalización por VRS en los adultos⁶. Así mismo, las personas que viven en residencias geriátricas tienen una incidencia de infección por VRS entre 5 y 6 veces superior⁷, con una tasa

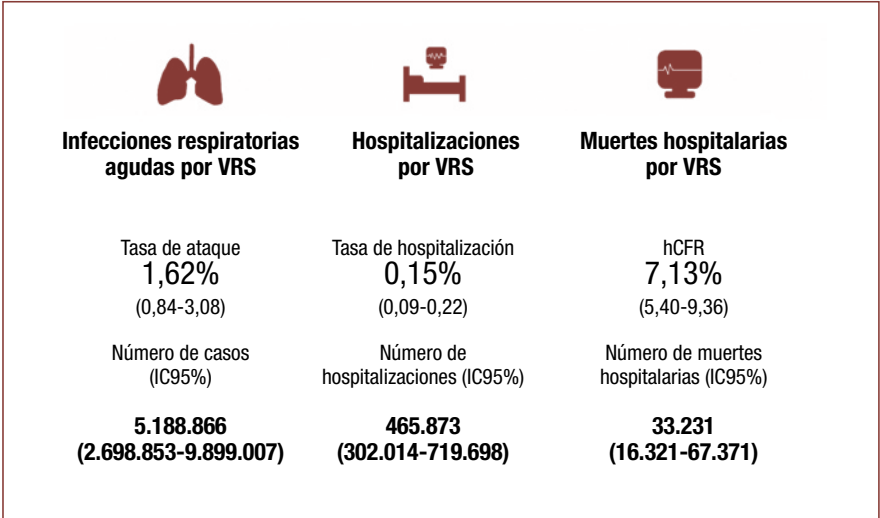


Figura 1. Carga de la enfermedad por virus respiratorio sincitial (VRS) en adultos ≥60 años en países de alta renta³. IC95%: intervalo de confianza del 95%.

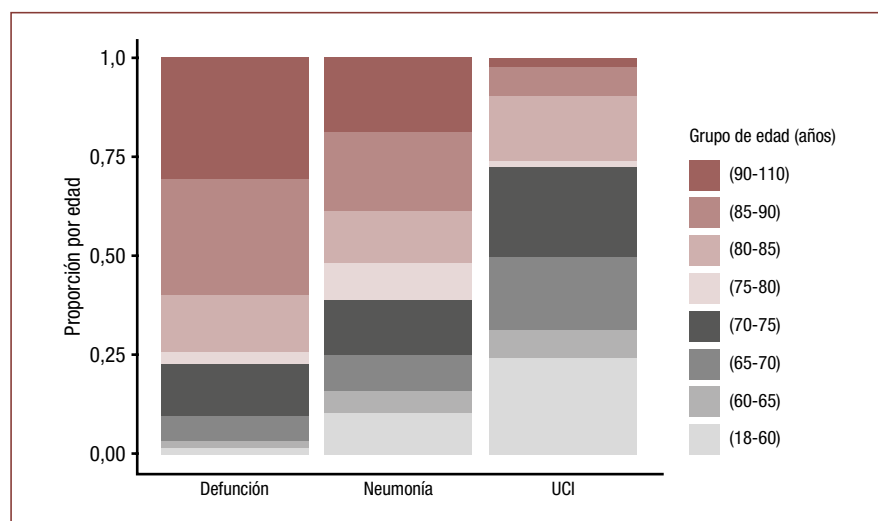


Figura 2. Distribución por edad de los casos hospitalizados, con neumonía, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o muerte intrahospitalaria, en España, en las temporadas 2022-2023 y 2023-2024⁵.

de hospitalización de 600-1140 por 100.000 personas-año y una letalidad del 23%.

En este capítulo se exponen las vacunas autorizadas hasta este momento para la prevención de la enfermedad por VRS en los adultos, su eficacia, su efectividad y su impacto en los dos países de los que se dispone de datos.

VACUNAS FRENTE AL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL AUTORIZADAS PARA ADULTOS

Se dispone de tres vacunas autorizadas desarrolladas a partir de la glucoproteína F estabilizada en su estado prefusión: dos elaboradas con tecnología recombinante (Arexvy® y Abrysvo®) y una basada en ARNm que codifica la glucoproteína F del VRS-A estabilizada en la conformación de prefusión (mRESVIA®)⁸⁻¹⁰. En la tabla 1 se describen las composiciones y las características de estas vacunas.

Las tres vacunas están autorizadas para la inmunización activa de personas de 60 años o más de edad para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior (ETRI) causada por el VRS. Arexvy® está indicada además para personas entre 50 y 59 años con condiciones de riesgo.

Tabla 1. Vacunas frente al virus respiratorio sincitial autorizadas para adultos por la Agencia Europea de Medicamentos			
	Arexvy (RSVPreF3)	Abrysvo (RSVpreF)	mRESVIA (ARNm-1345)
Compañía	GSK	Pfizer	Moderna
Fecha de autorización	06/06/2023	23/08/2023	22/08/2024
Composición	120 µg de VRSPre3 de VRS-A y adyuvante AS01E	Bivalente –subgrupos A y B– no adyuvada, 60 µg de pre.F de VRS-A y 60 µg de pre.F de VRS-B	50 µg de ARNm modificado que codifica pre-F de VRS-A
Conservación	2-8 °C	2-8 °C	–40 a –15 °C 30 días: 2-8 °C

Pre-F: glucoproteína F estabilizada en la conformación prefusión.

Para Abrysvo® se amplió su autorización desde abril de 2025 para adultos a partir de 18 años, y también está autorizada para embarazadas como inmunización pasiva frente a la ETRI causada por VRS en los lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

La posología autorizada para las tres vacunas es de una dosis. Todavía no se han establecido la necesidad ni el intervalo de dosis de recuerdo, aunque se está estudiando en los correspondientes ensayos clínicos.

Ensayos clínicos de eficacia

Arexvy® (RSVPreF3)

El ensayo de fase III de registro (AReSVI-006 Study) para evaluar la eficacia de la vacuna RSVPreF3 adyuvada fue un estudio aleatorizado controlado con placebo y ciego al observador desarrollado en 17 países, tanto del hemisferio norte como del hemisferio sur, que incluyó 24.966 participantes con edades ≥60 años aleatorizados 1:1. De ellos, 12.467 recibieron una dosis de vacuna RSVPreF3 adyuvada y 12.499 recibieron placebo (solución salina)¹¹. Antes de la temporada 2, los participantes que recibieron Arexvy® durante la primera temporada fueron aleatorizados de nuevo para recibir placebo (n = 4 991) o una segunda dosis de Arexvy® (n = 4966). Los participantes que recibieron placebo antes de la temporada 1 recibieron una segunda dosis de placebo antes de la temporada 2. Se realizó un segui-

miento de los participantes hasta el final de la tercera temporada de VRS (mediana de seguimiento: 30,6 meses).

Los dos criterios de valoración primarios fueron la eficacia de la vacuna frente a ETRI por VRS y frente a ETRI grave. La ETRI por VRS se definió como al menos dos o tres síntomas durante al menos 24 horas, incluido al menos un signo de vías respiratorias bajas. Los síntomas y signos incluían aparición o empeoramiento de tos, expectoración, dificultad para respirar o disnea, sibilancia, crepitaciones, frecuencia respiratoria ≥ 20 resp/min y saturación de oxígeno baja o disminuida. La definición de ETRI grave por VRS incluía al menos dos de los signos anteriores considerados graves por el investigador o la necesidad de tratamiento de soporte (suplementación de oxígeno, medidas de ventilación no invasivas o ventilación mecánica).

La eficacia para prevenir la primera ETRI asociada a VRS con inicio a partir de los 15 días después de la vacunación fue del 82,6% (intervalo de confianza [IC] del 96,95%: 57,9-94,1%) en comparación con el placebo. La eficacia de la vacuna frente a la ETRI asociada a VRS-A y la ETRI asociada a VRS-B fue del 84,6% (IC95%:32,1-98,3) y del 80,9% (IC95%:49,4-94,3), respectivamente. Los datos agregados de eficacia de la vacuna para las tres temporadas de VRS fueron del 69,1% (IC97,5%: 55,8-78,9) para la ETRI y del 72,3% (IC97,5%: 51,3-85,2) para las formas graves de la infección¹².

La eficacia de la vacuna frente a la ETRI asociada a VRS fue similar en todos los grupos de edad (60-69, 70-79 y >70 años) y en el subgrupo de participantes con al menos una condición de comorbilidad de interés.

En la tabla 2 se muestran los resultados de eficacia de la vacuna frente a la ETRI y frente a la enfermedad grave por VRS para cada una de las tres temporadas.

Tabla 2. Eficacia de la vacuna Arexvy® frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior y frente a la enfermedad grave por virus respiratorio sincitial en cada temporada de seguimiento (tres temporadas)¹³.

Temporada	Eficacia ETRI % (IC96,95%)	Eficacia enfermedad grave % (IC95%)
1	82,6 (57,9-94,1)	94,1 (62,4-99,9)
2	56,1 (28,2-74,4)	64,2 (6,1-89,2)
3	48 (8,7-72)	43,3 (-45,3-81,3)

ETRI: enfermedad del tracto respiratorio inferior; IC: intervalo de confianza.

En abril de 2025 se presentaron datos de la respuesta inmunitaria a la revacunación a los 24 y 36 meses de la dosis inicial en un subgrupo de voluntarios participantes en el ensayo clínico. Se observó un incremento importante de las concentraciones medias geométricas de anticuerpos neutralizantes frente a VRS-A y VRS-B, similares a las obtenidas tras la primovacunación, lo que indica una buena respuesta *booster*¹³.

Abrysvo® (VRSpreF bivalente)

El ensayo de fase III de registro (RENOIR Study) para evaluar la eficacia de la vacuna bivalente fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo desarrollado en siete países, que incluyó 34.284 participantes con edades ≥ 60 años¹⁴. Los participantes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Abrysvo® (n = 18.488) o placebo (n = 18.479). La ETRI asociada al VRS se definió como la confirmada por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) con dos o más, o tres o más, de los siguientes síntomas respiratorios dentro de los 7 días posteriores al inicio de los síntomas y que duraron más de 1 día durante el mismo episodio: nueva aparición o aumento de tos, sibilancias, producción de esputo, dificultad para respirar o taquipnea (≥ 25 resp/min o 15% de aumento desde los valores iniciales en reposo). El objetivo primario fue la evaluación de la eficacia de la vacuna, definida como la reducción del riesgo relativo de un primer episodio de ETRI asociada al VRS en el grupo de Abrysvo® en comparación con el grupo de placebo en la primera temporada del VRS. Al final de la primera temporada del VRS, el análisis demostró una eficacia estadísticamente significativa para Abrysvo® en la reducción de la ETRI asociada al VRS con al menos dos síntomas (65,1%; IC95%: 35,9-82) y con al menos tres síntomas (88,9%; IC95%: 53,69-98,7); los resultados de eficacia no agregados para la segunda temporada fueron del 55,7% (IC95%: 34,7-70,4) y el 77,8% (IC95%: 51,4-91,1), respectivamente.

La eficacia media de la vacuna en las dos temporadas para la prevención de las formas más graves (casos con al menos tres síntomas) fue del 81,5% (IC95%: 63,3-91,6), con porcentajes similares para VRS-A y VRS-B.

La eficacia de la vacuna frente a la ETRI asociada a VRS fue similar en todos los grupos de edad y en el subgrupo de participantes con al menos una condición de comorbilidad de interés.

En la tabla 3 se muestran los resultados de eficacia de la vacuna frente a la ETRI asociada a VRS y frente a la ETRI por VRS con al menos dos síntomas y al menos tres síntomas, para cada una de las dos temporadas.

Tabla 3. Eficacia de Abrysvo® frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al virus respiratorio sincitial en cada temporada de seguimiento (dos temporadas)¹⁴.

Periodo de evaluación	Eficacia, % (IC95%)		Enf. respiratoria aguda VRS
	ETRI VRS ≥3 síntomas	ETRI VRS ≥2 síntomas	
Primera temporada	88,9 (53,69-98,7)	65,1 (35,9-82,0)	62,2 (44,4-74,9)
Segunda temporada	77,8 (51,4-91,1)	55,7 (34,7-70,4)	36,9 (22,2-48,9)

ETRI: enfermedad del tracto respiratorio inferior; IC95%: intervalo de confianza del 95%; VRS: virus respiratorio sincitial.

mRESVIA® (Vacuna mRNA-1345)

El ensayo clínico de registro (ConquerRSV Study) fue un ensayo de fase 2/3 aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento del observador, realizado en 22 países, basado en casos¹⁵. Este estudio evaluó la seguridad y la eficacia de una única dosis de mRESVIA® (50 µg) para evitar la ETRI por VRS en adultos ≥60 años con o sin enfermedades subyacentes hasta 1 año después de una única dosis de vacuna. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir mRESVIA® o placebo. La aleatorización se estratificó por la edad y por la comorbilidad que aumentaba el riesgo de ETRI. La población del análisis principal de eficacia incluyó 35.088 sujetos que recibieron mRESVIA® (n = 17.572) o placebo (n = 17.516). Las variables principales de eficacia fueron la prevención de un primer episodio de ETRI por VRS con al menos dos o al menos tres síntomas entre los 14 días y los 12 meses después de la inyección. La ETRI por VRS se definió por haber tenido infección por VRS confirmada por RT-PCR y evidencia radiológica de neumonía o haber experimentado la aparición o el empeoramiento de al menos dos o más (o tres o más) de los síntomas siguientes, con una duración de como mínimo 24 horas: dificultad respiratoria, tos o fiebre (≥37,8 °C), sibilancias o estertores o roncus, producción de esputo, taquipnea (≥20 resp/min o aumento ≥2 resp/min desde la medición inicial en aquellos participantes con taquipnea al inicio), hipoxemia (nuevo inicio de saturación de oxígeno ≤93% o aumento de oxigenoterapia suplementaria) o dolor pleurítico.

En el análisis primario establecido por protocolo, con una mediana de seguimiento de 3,7 meses, la eficacia de la vacuna fue del 78,7% (IC95,10%: 62,8-87,9) frente a la ETRI con al menos dos síntomas y del 80,9% (IC95,10%: 50,1-92,7) frente a la ETRI con al menos tres síntomas. Se observó protec-

Tabla 4. Eficacia de mRESVIA® frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al virus respiratorio sincitial ¹⁶ .		
Tiempo de seguimiento	Eficacia ETRI ≥2 síntomas % (IC95%)	Eficacia ETRI ≥3 síntomas % (IC95%)
3,7 meses	78,7 (62,8- 87,9)	62,5 (47,7-73,1)
8,6 meses	80,9 (50,1-92,7)	61,1 (34,7-76,8)
8,8 meses	50,3 (37,5-60,7)	49,9 (27,8%-65,6)

ETRI: enfermedad del tracto respiratorio inferior; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

ción frente a ambos subtipos de VRS, en todos los subgrupos de edad y en los pacientes con enfermedades coexistentes. Al ser un análisis basado en casos, el análisis adicional de eficacia se realizó cuando el 50% de los casos cumplieron 6 meses de seguimiento (mediana de seguimiento: 8,6 meses), con unos resultados de eficacia del 62,5% (IC95%: 47,7-73,1) frente a la ETRI con al menos dos síntomas y del 61,1% (IC95%: 34,7-76,8) frente a la ETRI con al menos tres síntomas; el análisis extendido a los 18,8 meses de seguimiento mostró una eficacia del 50,3% (IC95%: 37,5-60,7) y del 49,9% (IC95%: 34,7-76,8), respectivamente (tabla 4)¹⁶.

Recientemente se han presentado los resultados de la revacunación a los 12 y 24 meses de la dosis inicial, y se ha observado una adecuada respuesta *booster* tanto en sujetos mayores de 50 años como en mayores de 60 años¹⁷.

Estudios de efectividad

Se dispone de datos de efectividad del programa de vacunación de adultos frente al VRS en los Estados Unidos de América, el Reino Unido y Escocia.

El programa de vacunación en los Estados Unidos de América para población de edad ≥60 años alcanzó una cobertura del 24% en la primera temporada (octubre de 2023 a marzo de 2024). Los estudios observacionales realizados por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) analizaron los datos de efectividad de la vacunación para la prevención de visitas a urgencias, hospitalizaciones e ingresos en la unidad de cuidados intensivos en diferentes bases de datos poblacionales: IVY Network (CDC), VISION (CDC), Veterans Health Administration y Medicare. Uno de estos estudios fue el *IVY Network*, llevado a cabo en 26 hospitales, que analizó la efectividad conjunta de Arexvy® y Abrysvo® en un estudio de casos y controles con test negativo¹⁸. La efectividad frente a las hospitalizaciones fue similar para los sujetos de 60 a 74 años (75%; IC95%: 31-91) y para los de 75 o más años

(76%; IC95%: 40-91). Un segundo estudio, el *VISION Multi-Site Network of Electronic Health Record*, con un diseño similar al anterior y también con ambas vacunas, incluyó datos de 245 servicios de urgencias y 230 hospitales, y encontró una efectividad en personas inmunocompetentes de 60 o más años de edad del 80% (IC95%: 71-85) para prevenir hospitalizaciones y del 81% (IC95%: 52-92) para evitar patología grave¹⁹. La efectividad frente a las hospitalizaciones fue del 90% (IC95%: 79-95) en los primeros 59 días y disminuyó al 73% (IC95%: 60-82) a partir de los 62 días de la vacunación. Según la edad, se observó una efectividad vacunal del 81% (IC95%: 66-90) en las personas de 60-74 años y del 79% (IC95%: 68-86) en las mayores de 74 años. La efectividad estimada para Arexvy® fue del 83% (IC95%: 73-89) y para Abrysvo® fue del 73% (IC95%: 52-85). En las personas inmunodeprimidas, la efectividad frente a las hospitalizaciones fue del 73% (IC95%: 48-85) para ambas vacunas. Un tercer estudio, de la Veterans Health Administration, realizado entre septiembre de 2023 y marzo de 2024 en 172 centros sanitarios, que incluyó 146.747 individuos de edad ≥60 años vacunados (29,9% con Arexvy® y 69,2% con Abrysvo®), y con un diseño similar a un ensayo clínico aleatorizado, halló una efectividad de ambas vacunas frente a las hospitalizaciones del 80,3% (IC95%: 65,8-90,3) y frente a las visitas al servicio de urgencias del 78,7% (IC95%: 72,2-84,8)²⁰. No se observaron diferencias en la efectividad en función de la edad. En los pacientes inmunodeprimidos, la efectividad alcanzó el 72% (IC95%: 55,4-85,2). En el análisis por tipo de vacuna, la efectividad frente a la infección confirmada por VRS en los sujetos de ≥60 años fue similar para ambas vacunas.

También en los Estados Unidos de América, Fry et al.²¹ realizaron un estudio de casos y controles con test negativo que incluyó 787.822 adultos de edad ≥60 años para estimar la efectividad de Arexvy® y Abrysvo® para la prevención de visitas a atención primaria, visitas a servicios de urgencias y hospitalizaciones asociadas a la infección por VRS. La efectividad global fue del 75,1% (IC95%: 73,6-76,4) frente a la ETRI, similar en todos los grupos de edad, y frente a las visitas a urgencias y las hospitalizaciones. La efectividad en las personas inmunodeprimidas fue del 67,0% (IC95%: 62,6-70,9) en el grupo de 60-74 años y del 73,1% (IC95%: 69,9-76,0) en los mayores de 74 años.

Otro estudio de casos y controles con test negativo, publicado por Tartof et al.²², del Kaiser Permanente Southern California, realizado entre noviembre de 2023 y abril de 2024, analizó la efectividad de Abrysvo® en personas mayores de 60 años con comorbilidad. La efectividad para la prevención de visitas a los servicios de urgencias por ETRI asociada al VRS

fue del 93% (IC95%: 45-99), y frente a las hospitalizaciones y las visitas a urgencias por ETRI grave asociada al VRS fue del 89% (IC95%: 13-99).

Impacto de la vacunación en los adultos

Hasta el momento de la redacción de este capítulo se han publicado dos estudios sobre el impacto de la vacunación frente al VRS en adultos mayores, uno realizado en Escocia²³ y otro en Inglaterra²⁴.

En Escocia, el programa de vacunación frente al VRS en adultos de 74 a 79 años se puso en marcha en la temporada 2023-2024. La vacuna utilizada fue Abrysvo® y se alcanzó una cobertura vacunal del 68%. En la figura 3 se muestra el impacto de la vacunación en las cohortes incluidas en el programa, con una reducción del 62% en las hospitalizaciones en la población de 74-79 años²³.

En Inglaterra, el programa de vacunación también se inició en la temporada 2023-2024, dirigida a las cohortes de 75 a 79 años y con la vacuna Abrysvo®. La cobertura vacunal alcanzada fue del 47,4% y se observó una reducción del 30% (IC95%: 18-40) en las hospitalizaciones en adultos de 75-79 años (Fig. 4)²⁴.

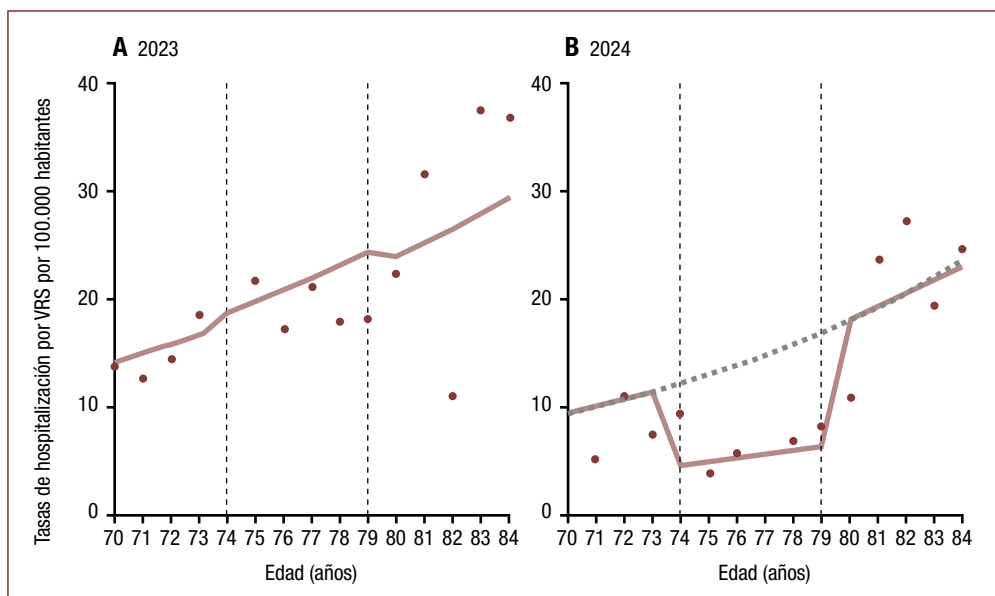


Figura 3. Tasas de hospitalización por virus respiratorio sincitial (VRS) en adultos de 70 a 84 años de edad antes (A) y después (B) de la implementación del programa vacunal frente al VRS en Escocia²³.

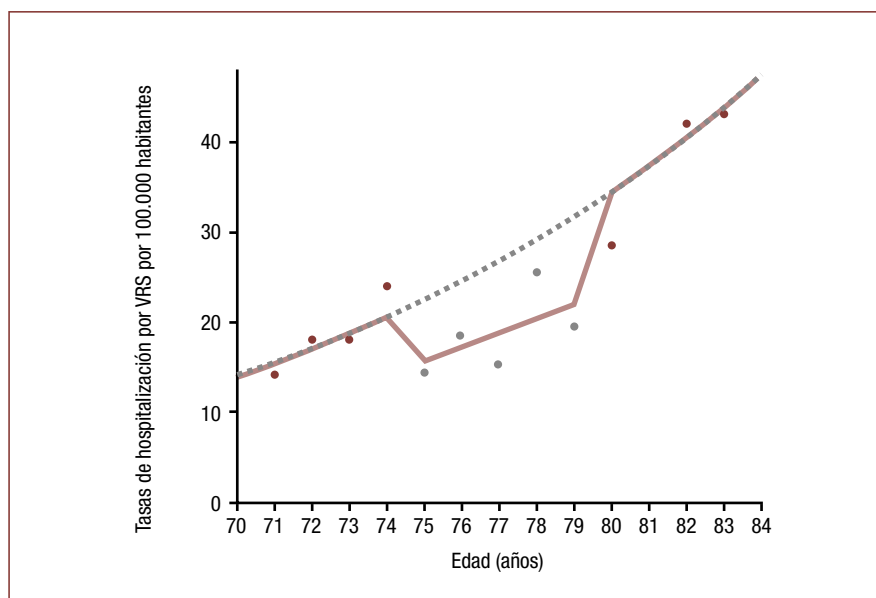


Figura 4. Tasas de hospitalización por virus respiratorio sincitial (VRS) en adultos de 70 a 84 años de edad después de la implementación del programa vacunal frente a VRS en Inglaterra (noviembre de 2024 a enero de 2025)²⁴.

CONCLUSIONES

En la Unión Europea actualmente hay autorizadas tres vacunas, Abrysvo® (RSVpreF), Arexvy® (RSVPreF3) y mRESVIA® (ARNm-1345), para la prevención de la ETRI causada por VRS. La posología aprobada para las tres vacunas es de una sola dosis.

Las tres vacunas presentan buenos datos de eficacia para la prevención de la ETRI, similar en los distintos grupos de edad y en personas con o sin comorbilidad. Se ha observado una disminución de la eficacia a lo largo del tiempo, por lo que probablemente se requerirá la administración de dosis de recuerdo.

Los estudios observacionales realizados en los Estados Unidos de América tras la utilización de las vacunas de proteínas en la temporada 2023-2024 han mostrado que las vacunas protegen, en condiciones de vida real, contra la enfermedad grave por VRS (visitas a urgencias, hospitalizaciones, etc.) a las personas de edades ≥ 60 años de forma similar a lo observado en los ensayos clínicos de registro, con resultados de efectividad del 73-82%, según los estudios, y sin diferencias importantes entre ambas vacunas estudiadas (Arexvy® y Abrysvo®).

El impacto de la vacunación ha sido importante en los dos países de los que se dispone de datos, con una disminución de las hospitalizaciones asociadas al VRS del 30-62% en las cohortes de edad candidatas a vacunación.

Las evidencias científicas actuales permiten concluir que el VRS genera una carga importante de enfermedad en los adultos mayores, que puede prevenirse mediante vacunación. Es necesario establecer los grupos diana del programa vacunal en el adulto en nuestro país e incorporar la vacuna al calendario de inmunizaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:2047-64.
2. Du Y, Yan R, Wu X, Zhang X, Chen C, Jiang D, et al. Global burden and trends of respiratory syncytial virus infection across different age groups from 1990 to 2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease 2019 Study. *Intern J Infect Dis*. 2023;135:70-6.
3. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: a systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17:e13031.
4. Centers for Disease Control and Prevention. RSV-NET estimated annual hospitalizations per 100,000 adults: 2016-2017 to 2019-2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/rsv/php/surveillance/rsv-net.html>.
5. Grupo de trabajo de vacunación frente a VRS en población adulta de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Evaluación de la vacunación frente a VRS en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, noviembre de 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VRS_adultos.pdf.
6. Woodruff R. Chronic conditions as risk factors for RSV-associated hospitalization. ACIP Meeting, February 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-02-28-29/03-RSV-Adults-Woodruff-508.pdf>.
7. Osei-Yeboah R, Amankwah S, Begier E, Adedze M, Nyanzu F, Appiah P, et al. Burden of respiratory syncytial virus (RSV) infection among adults in nursing and care homes: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024;18:e70008
8. Ficha técnica Arexvy. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/arexvy-epar-product-information_es.pdf.
9. Ficha técnica Abrysvo. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230823160227/anx_160227_es.pdf.
10. Ficha técnica mRESVIA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/mresvia-epar-product-information_es.pdf.

11. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martínón-Torres F. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388:595-608.
12. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the AS01_E-adjuvanted respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine (RSVPref30A) in older adults over three respiratory syncytial virus seasons (AResVI-006): a multicentre, randomised, observed-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2025;13:517-29.
13. Gerber S. RSV OA=ADJ-012: immunogenicity of different revaccination schedules and persistence of a single dose of AREXVY vaccine in adults aged ≥ 60 YOA who participated in pivotal AResVI-006 efficacy study. Presentation by GSK at ACIP Meeting April 16, 2025. Disponible en: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2025-04-15-16/03-Gerber-Adult-RSV-508.pdf>.
14. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey Q, Patton QJ. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388:1465-77.
15. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreshi PA, Pérez Marc G, Zaman K. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV PreF vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;389:2233-44.
16. Das R. Update on Moderna's RSV vaccine, mRESVIA (mRNA-1345), in adults ≥ 60 years of age. Presentation by Moderna at ACIP Meeting June 26, 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-06-26-28/04-RSV-Adult-Das-508.pdf>.
17. Priddy F. RSV vaccine (mRNA-1345) update: safety & immunogenicity in 18-59 year olds at increased risk for RSV Disease - Revaccination of adults at 12 or 24 months. Presentation by Moderna at ACIP Meeting April 16, 2025. Disponible en: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2025-04-15-16/02-Priddy-Adult-RSV-508.pdf>.
18. Surie D, Self W, Zhu Y, Yuengling KA, Johnson CA, Grijalva CG, et al. RSV vaccine effectiveness against hospitalization among US adults 60 years and older. *JAMA*. 2024;332:1105-7.
19. Payne AB, Watts JA, Mitchell PK, Dascomb K, Irving SA, Klein NP, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) vaccine effectiveness against RSV-associated hospitalizations and emergency department encounters among adults aged 60 years and older in the USA, October, 2023, to March, 2024: a test-negative design analysis. *Lancet*. 2024;404:1547-59.
20. Bajema KL, Yan L, Li Y, Argraves S, Rajeevan N, Fox A, et al. Respiratory syncytial virus vaccine effectiveness among US veterans, September, 2023 to March, 2024: a target trial emulation study. *Lancet Infect Dis*. 2025;25:625-33.
21. Fry SE, Terebuh P, Kaelber DC, Xu R, Davis PB. Effectiveness and safety of respiratory syncytial virus vaccine for US adults aged 60 years or older. *JAMA Network Open*. 2025;8:e258322.
22. Tartof SY, Aliabadi N, Goodwin G, Slezak J, Hong V, Ackerson B, et al. Estimated vaccine effectiveness for respiratory syncytial virus-related lower respiratory tract disease. *JAMA Network Open*. 2024;7:e2450832.
23. Hameed SS, Robertson C, Morrison K, McQueenie R, McMenamin J, Ghebrehewet S, et al. Early evidence of RSV vaccination impact on hospitalization rates of older people in Scotland. *Lancet Infect Dis*. 2025;3:256-8.
24. Mensah AA, Whitaker H, Andrews NJ, Watson CH. Early impact of RSV vaccination in older adults in England. *Lancet*. 2025;405:1139-40.

Efectividad de la vacunación antigripal más allá de la patología respiratoria

INTRODUCCIÓN

La vacunación antigripal sistemática en los adultos demuestra, cada año, ser la mejor estrategia preventiva en el ámbito de la salud pública. Es bien conocida su efectividad para la reducción del número de hospitalizaciones secundarias a complicaciones clínicas, y de muertes^{1,2}. Los pacientes que pertenecen a grupos de riesgo presentan un riesgo incrementado de complicaciones por este virus, en especial aquellos con enfermedades crónicas. De la misma manera, se sabe que las personas sanas que se contagian por el virus de la gripe pueden presentar enfermedades coronarias, y que los pacientes con diabetes *mellitus* pueden sufrir una descompensación de su situación glucémica. Por este motivo, hoy en día está constatado que la vacunación antigripal protege frente a algo más que las complicaciones respiratorias graves.

La figura 1 describe los puntos clave que se van a tratar a lo largo del presente capítulo, basados en la descripción de la fisiopatología de la enfermedad cardíaca y la diabetes *mellitus*.



Figura 1. En los cuadros de texto se incluyen expresiones que con frecuencia se utilizan coloquialmente en la consulta médica o enfermera para transmitir a los pacientes la importancia de la vacunación antigripal.

¿POR QUÉ LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES CARDIACAS TIENEN MÁS RIESGO DE COMPLICACIONES POR EL VIRUS DE LA GRIPE?

Existen cinco motivos fundamentales por los cuales un paciente con enfermedad cardíaca tiene más riesgo de sufrir gripe grave³⁻⁶:

- Activación de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa: la infección por el virus de la gripe induce la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, así como el reclutamiento de células inmunitarias. En los pacientes con cardiopatía, la respuesta inmunitaria podría ser atípica o excesiva, contribuyendo al daño cardiovascular.
- Alteraciones en la función respiratoria: en las personas con enfermedades cardíacas, en particular con insuficiencia cardíaca congestiva, puede haber una reducción en la capacidad de los pulmones para oxigenar la sangre debido a la congestión pulmonar. Cuando estos pacientes desarrollan gripe, el virus puede afectar aún más la función respiratoria, lo que aumenta el riesgo de insuficiencia respiratoria y, por tanto, de gripe grave.

- Inflamación sistémica exacerbada: la cardiopatía crónica se asocia con inflamación generalizada, y la infección viral puede provocar una respuesta inflamatoria aguda que, sumada a la inflamación crónica presente, podría desencadenar eventos cardiovasculares. Este concepto se conoce como «envejecimiento inflamatorio» (*inflammaging*).
- Interacción directa con el corazón: la infección por el virus de la gripe puede tener efectos directos sobre el corazón. El virus puede inducir miocarditis (inflamación del músculo cardíaco), que puede ser más grave en pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes. La miocarditis puede llevar a una disfunción del corazón y a una mayor probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca aguda.
- Riesgo de tromboembolia: los pacientes con enfermedades cardíacas, sobre todo aquellos con fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca congestiva, tienen un mayor riesgo de formación de coágulos sanguíneos. La gripe puede aumentar este riesgo, lo que puede conducir a complicaciones como embolias pulmonares, infartos o accidentes vasculares cerebrales, especialmente si el sistema cardiovascular ya está comprometido.

¿POR QUÉ LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA GRIPE PUEDE DESENCADENAR UNA ENFERMEDAD CARDIACA?

Se ha demostrado que las personas sanas que presentan infección por el virus de la gripe podrían manifestar una enfermedad cardíaca. En este sentido, las causas fundamentales serían las siguientes⁷⁻⁹:

- Mecanismos propuestos: la infección gripal produce un desajuste en el suministro y la demanda de oxígeno que conduce a isquemia subendocárdica o infarto de miocardio, así como una activación simpática, con la función pulmonar comprometida y disfunción endotelial.
- Influencia en las placas ateroscleróticas: la inflamación inducida por la gripe puede provocar inflamación local dentro de las placas ateroscleróticas, lo que puede llevar a su inestabilidad y un posterior infarto de miocardio. Se ha observado que la gripe aumenta la acumulación de tejido necrótico y debilita la capa fibrosa de estas placas.

¿POR QUÉ LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIENEN MÁS RIESGO DE COMPLICACIONES POR EL VIRUS DE LA GRIPE?

Las principales causas son¹⁰⁻¹²:

- Interferencia con la función inmunitaria: la glucosa elevada puede inhibir la función de los neutrófilos, incluyendo la degranulación, la fagocitosis y la quimiotaxis, lo que dificulta la eliminación de patógenos como el virus de la gripe.
- Reducción de la actividad de las células *natural killer* (NK): las células NK muestran una actividad citotóxica reducida en pacientes con diabetes, lo que puede comprometer la eliminación de células infectadas por virus.
- Función subóptima de las células T: en modelos animales de obesidad, la infección por el virus de la gripe compromete la función de las células T debido al estrés oxidativo, lo que resulta en una menor producción de factor de necrosis tumoral alfa y de interferón gamma, y una respuesta inadecuada de las células B. Se ha demostrado que la hiperglucemia media la disfunción de las células T CD8+ de memoria inducida por la diabetes durante las infecciones virales.
- Estrés oxidativo: la hiperglucemia promueve la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que puede dañar células y tejidos, incluyendo las células del sistema inmunitario, y contribuir a la disfunción endotelial.
- Resistencia a la insulina: en la diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina impide la correcta captación de glucosa por las células, lo que perpetúa la hiperglucemia y puede afectar la función de las células inmunitarias que requieren glucosa como fuente de energía.
- Disfunción endotelial: la hiperglucemia crónica daña el endotelio vascular, lo que lleva a una reducción de la producción de vasodilatadores (como el óxido nítrico) y a un aumento de la expresión de factores proinflamatorios y protrombóticos.

¿POR QUÉ LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA GRIPE PUEDE ALTERAR EL CONTROL GLUCÉMICO?

El virus de la gripe puede afectar vías metabólicas como el ciclo del ácido tricarbóxico (ciclo de Krebs), que influye en la señalización de la insulina^{13,14}.

La gripe puede causar desestabilización de los niveles de glucosa en sangre, lo que dificulta el control de la diabetes y puede llevar a complicaciones agudas, como la cetoacidosis diabética.

BENEFICIOS MÁS NOVEDOSOS DE LA VACUNACIÓN ANTIGRIPAL

Vacunación antigripal y demencia

Recientemente ha sorprendido en la literatura científica la publicación de varias investigaciones que asocian la vacunación antigripal con una reducción del riesgo de demencia. Destaca principalmente el metaanálisis de Sun et al.¹⁵ publicado en 2023, cuyo objetivo principal fue examinar la relación entre la vacunación contra la gripe y el riesgo de demencia. Se incluyeron seis estudios de cohortes con un total de 2.087.195 participantes sin demencia al inicio del estudio (edades medias entre 61,8 y 75,5 años, el 57,05% hombres). Durante un seguimiento de 4 a 13 años se produjeron 149.804 casos de demencia (7,18%). El análisis agrupado mostró que la vacunación contra la gripe se asoció con una reducción del 31% en el riesgo de demencia (riesgo relativo: 0,69; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,57-0,83; $p = 0,000$). Se observó una heterogeneidad sustancial y alta entre los estudios (I^2 : 98,9%; $p = 0,000$). El metaanálisis sugiere una asociación marcada entre la vacunación contra la gripe en los adultos mayores y un menor riesgo de demencia. Se discuten posibles mecanismos subyacentes, como la modulación inmunitaria, la reducción de la inflamación neurológica y del estrés oxidativo asociados con las infecciones, y la posible disminución del riesgo de eventos cerebrovasculares y cardiovasculares. Se mencionan la hipótesis de la «inmunidad entrenada» y los efectos no específicos de las vacunas.

Vacunación antigripal y cáncer renal

Los efectos inmunomoduladores de las vacunas podrían contribuir a la prevención del cáncer renal. Así lo destaca la publicación de Lin et al.¹⁶ en 2024, en la que se identifica un menor riesgo de cáncer renal en los pacientes con enfermedad renal crónica vacunados frente a la gripe. Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo a partir de la base de datos del seguro nacional de salud de Taiwán. El periodo de identificación de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) fue del 1 de enero de 2003 al 31

de diciembre de 2014. El puntaje de propensión se estimó mediante regresión logística, incluyendo covariables sociodemográficas (edad, sexo, nivel de urbanización, ingresos), comorbilidad (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar, enfermedad del tejido conectivo, úlcera péptica, enfermedad hepática crónica, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, daño del sistema nervioso central o periférico, depresión), uso de medicación (ácido acetilsalicílico, estatinas, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, metformina) y gravedad de la ERC (visitas hospitalarias y ambulatorias relacionadas con la ERC, diálisis). La población de estudio fueron los pacientes de 55 años o más con diagnóstico de ERC (código ICD-9-CM 585.X) que aparecieron al menos dos veces en visitas ambulatorias o una vez en una visita hospitalaria. Tras el emparejamiento, quedaron 3188 pacientes en el grupo vacunado y 3188 pacientes en el grupo no vacunado. La incidencia de cáncer renal fue significativamente menor en el grupo vacunado en comparación con el no vacunado (*hazard ratio* [HR] ajustada: 0,46; IC95%: 0,28-0,75, $p < 0,019$). Los efectos protectores de la vacunación contra la gripe fueron significativos en el subgrupo de pacientes ≥ 75 años (HR ajustada: 0,22; IC95%: 0,08-0,58; $p < 0,01$), pero no en el grupo de 55-74 años (HR ajustada: 0,59; IC95%: 0,32-1,09; $p > 0,05$). Se observó una asociación inversa entre el número total de vacunaciones y el riesgo de eventos de cáncer renal en los modelos ajustados. Por ejemplo, en comparación con ninguna vacunación, con al menos cuatro vacunaciones la HR ajustada fue de 0,36 (IC95%: 0,16-0,82), con una p para la tendencia de 0,001. Las tasas de supervivencia libre de cáncer renal según las estimaciones de Kaplan-Meier fueron significativamente más altas en el grupo vacunado (*logrank* $p = 0,005$). La reducción de la incidencia y de la gravedad de la gripe y sus complicaciones, como la lesión renal aguda, se ha asociado a menor riesgo de cáncer renal. Otras posibles hipótesis serían los efectos inmunomoduladores directos de la vacuna, incluyendo la activación de células T citotóxicas, células NK y la estimulación de macrófagos, que son mecanismos conocidos en la inmunoterapia contra el cáncer. La vacunación podría contrarrestar la disregulación inmunitaria crónica presente en la ERC que predispone al desarrollo de cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Flu burden prevented from vaccination 2023-2024 flu season. Atlanta: U.S. Department of Health & Human Services; 2025.

- (Consultado el 4 de mayo de 2025.) Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu-burden/php/data-vis-vac/2023-2024-prevented.html>.
2. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391:1285-300.
 3. Skaarup KG, Modin D, Nielsen L, Jensen JUS, Biering-Sørensen T. Influenza and cardiovascular disease pathophysiology: strings attached. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl A):A5-A11.
 4. Nappi F. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy in dilated heart failure. *Viruses*. 2025;17:484.
 5. Bhatt AS, Schechter MC, Solomon SD. The cardiovascular complications of influenza and their role in mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1359-70.
 6. Organización Mundial de la Salud. Gripe (estacional). (Consultado el 19 de abril de 2025.) 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)).
 7. Kodaira M, Hasan MS, Grossman Y, Guerrero C, Guo L, Liu A, et al. Risk of cardiovascular events after influenza infection-related hospitalizations in adults with congenital heart disease: a nationwide population-based study. *Am Heart J*. 2024;278:95-103.
 8. Skaarup KG, Modin D, Nielsen L, Jensen JUS, Biering-Sørensen T. Influenza and cardiovascular disease pathophysiology: strings attached. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl A):A5-11.
 9. Gopal R, Marinelli MA, Alcorn JF. Immune mechanisms in cardiovascular diseases associated with influenza virus infection. *Front Immunol*. 2020;11:570681.
 10. Ferlita S, Yegiazaryan A, Noori N, Lal G, Nguyen T, To K, et al. Type 2 diabetes mellitus and altered immune system leading to susceptibility to pathogens, especially *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Med*. 2019;8:2219.
 11. Dicembrini I, Silverii GA, Clerico A, Fornengo R, Gabutti G, Sordi V, et al. Influenza: diabetes as a risk factor for severe related-outcomes and the effectiveness of vaccination in diabetic population. A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023;33:1099-110.
 12. Thomas S, Ouhtit A, Al Khatib HA, Eid AH, Mathew S, Nasrallah GK, et al. Burden and disease pathogenesis of influenza and other respiratory viruses in diabetic patients. *J Infect Public Health*. 2022;15:412-24.
 13. Perakakis N, Steenblock C, Kanczkowski W, Ludwig B, Gado M, Linkermann A, et al. The impact of viral infections on metabolism and metabolic diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11:675-93.
 14. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of biochemistry*. 7th ed. New York: W.H. Freeman; 2017.
 15. Sun H, Liu M, Liu J. Association of influenza vaccination and dementia risk: a meta-analysis of cohort studies. *J Alzheimers Dis*. 2022;88:1017-25.
 16. Lin CW, Zheng JQ, Tzou KY, Fang YA, Kao WT, Lin HT, et al. Influenza vaccination is associated with lower risk of renal cell carcinoma among chronic kidney disease patients: a population-based cohort study. *Clin Kidney J*. 2023;16:1936-46.

Nuevas formas de evaluar la efectividad de las vacunas de la gripe

INTRODUCCIÓN

La vacunación constituye una de las herramientas preventivas de mayor impacto en la salud pública, y su éxito no solo depende de la respuesta inmunitaria que provoca en el individuo y de su protección, sino también de cómo se mide y entiende su impacto. Aquí es importante diferenciar entre dos conceptos que, aunque en el lenguaje cotidiano se usan de forma intercambiable, tienen significados particulares y métodos de evaluación distintos: la eficacia y la efectividad.

La eficacia se refiere a la capacidad de una vacuna para prevenir la enfermedad cuando se prueba en condiciones ideales, normalmente en ensayos clínicos controlados. Estos estudios, denominados ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA), se realizan bajo condiciones estrictamente reguladas y con criterios de selección muy definidos. La aleatorización permite que los dos grupos (intervención y control) sean iguales en todo menos en la intervención, por lo que cualquier diferencia entre ellos podría deberse a la intervención (vacuna). Además, el cegamiento de los investigadores y de los participantes evita otros sesgos importantes. En el caso de la vacuna antigripal, un ECA podría reclutar a individuos sanos y asignarlos al azar para recibir la vacuna o un placebo, y luego medir la incidencia de gripe en cada grupo. Gracias a este control riguroso, los estudios de efica-

cia suelen tener una alta validez interna, lo que permite atribuir de forma clara la protección observada a la vacuna en sí. Sin embargo, estas condiciones tan «limpias» y controladas muchas veces no reflejan la complejidad del mundo real, en el que las condiciones de salud, el cumplimiento, la diversidad de la población y otros factores pueden influir significativamente en el desempeño preventivo de una vacuna.

Por otro lado, la efectividad se refiere a cómo se comporta una vacuna en condiciones reales de uso, es decir, en la población general durante la práctica clínica habitual. Clásicamente, la efectividad se estima mediante estudios observacionales, tales como los estudios de cohortes, de casos y controles, o con diseños de *test-negative*, en los cuales se evalúan resultados como la reducción en la incidencia de gripe, las hospitalizaciones o incluso la gravedad de los síntomas. En el ejemplo de la vacuna antigripal, los estudios observacionales llevados a cabo anualmente permiten estimar la protección ofrecida en temporadas reales. Al no aleatorizarse la intervención, los grupos de vacunados y no vacunados pueden ser distintos, e intentan asimilarse mediante técnicas estadísticas multivariantes. Esta metodología permite estimar la eficacia «en la práctica», aportando información sobre cómo funciona la vacuna en la vida diaria, lo que resulta especialmente relevante para los responsables de elaborar políticas sanitarias y para la gestión de programas de vacunación. No obstante, la evaluación de la efectividad suele enfrentar desafíos como la presencia de factores de confusión o sesgos en la recolección de datos, ya que los entornos reales carecen del mismo control que un ensayo clínico.

Ambos enfoques tienen importantes ventajas y limitaciones. Los estudios de eficacia, al estar diseñados en condiciones ideales, permiten obtener resultados con alta precisión sobre el efecto directo de la vacuna. Esta metodología es especialmente útil en fases tempranas del desarrollo de una vacuna, ya que los resultados son consistentes y reproducibles. Sin embargo, una de sus principales limitaciones reside en su escasa aplicabilidad a la población general, pues los sujetos reclutados suelen ser seleccionados cumpliendo unos criterios específicos de salud y sin comorbilidad grave, lo cual no representa la diversidad real de la población. Además, la logística y el elevado costo de estos ensayos pueden limitar el tamaño muestral y la extensión temporal del estudio.

En contraste, los estudios de efectividad son esenciales para valorar el desempeño de la vacuna en condiciones «reales». Permiten detectar cómo interactúan diversos factores —como la edad, la presencia de enfermedades

crónicas o la variabilidad de las cepas virales— con la respuesta inmunitaria. En el caso de la vacuna de la gripe, la efectividad puede variar notablemente de una temporada a otra, dependiendo de la concordancia entre las cepas incluidas en la vacuna y aquellas que circulan en la comunidad. Así, los estudios observacionales usando el diseño *test-negative* han permitido evidenciar que, a pesar de que una vacuna pueda demostrar una buena eficacia en entornos controlados, su efectividad real puede ser menor debido a factores como la inmunosenescencia, la heterogeneidad en la respuesta inmunitaria e incluso diferencias en la administración y el almacenamiento de la vacuna. Aunque la principal fortaleza de estos estudios es su capacidad para reflejar la realidad del funcionamiento de la vacuna, se enfrentan a la dificultad de corregir todas las variables de confusión inherentes a la práctica clínica cotidiana.

La literatura científica incluye varios estudios que han comparado estos dos tipos de medición para la vacuna antigripal. Por ejemplo, algunas investigaciones recientes han utilizado datos de hospitales y centros de salud para evaluar la efectividad de la vacuna en la prevención de complicaciones graves, mientras que los ensayos clínicos han establecido su eficacia en la prevención de infecciones leves o moderadas. Algunos estudios incluso han contrastado de forma directa estos hallazgos, destacando que las condiciones ideales de los ensayos pueden sobreestimar la protección que se observa en la práctica clínica. La comprensión de esta disparidad resulta fundamental para los profesionales sanitarios, ya que influye directamente en la comunicación con los pacientes y en la toma de decisiones sobre estrategias de vacunación en poblaciones susceptibles.

La evaluación de la eficacia y de la efectividad de las vacunas contra la gripe tiene un impacto directo en la salud pública, al permitir orientar la toma de decisiones clave. Por ejemplo, los estudios de eficacia, realizados bajo condiciones controladas, han identificado vacunas potenciadas, como las de alta carga y las adyuvadas, que ofrecen beneficios particulares para grupos vulnerables, como los ancianos. Estas formulaciones avanzadas están diseñadas para mejorar la respuesta inmunitaria en poblaciones con mayores riesgos.

Además, las investigaciones de efectividad en contextos reales han demostrado que las vacunas potenciadas contribuyen a reducir las hospitalizaciones y las complicaciones graves durante la temporada de gripe. Este tipo de evaluación también permite detectar diferencias importantes en la respuesta inmunitaria según la edad o la presencia de enfermedades cróni-

cas, guiando la implementación de estrategias que optimicen la cobertura y el impacto de la vacunación.

El uso combinado de estudios de eficacia y de efectividad proporciona a los profesionales sanitarios herramientas fundamentales para tomar decisiones basadas en la evidencia, garantizando que las vacunas sean seleccionadas y administradas de manera adecuada, y maximizando su beneficio para la población general.

A lo largo de este capítulo se analizarán en detalle las metodologías clásicas empleadas para medir la eficacia y la efectividad, se discutirán sus ventajas e inconvenientes, y se presentarán ejemplos prácticos que ilustran los desafíos que implica trasladar los hallazgos de la investigación a la práctica clínica diaria.

ENSAYOS CLÍNICOS PRAGMÁTICOS: CARACTERÍSTICAS, VENTAJAS Y APLICACIÓN

Los ensayos clínicos pragmáticos representan una evolución significativa en el diseño de investigaciones médicas, buscando cerrar la brecha entre la evidencia científica rigurosa y la aplicabilidad en la práctica clínica cotidiana¹⁻³.

Los ensayos clínicos pragmáticos son estudios experimentales diseñados para generar evidencia sobre los efectos relativos de los tratamientos en condiciones de la vida real, con el objetivo principal de producir resultados directamente generalizables a la práctica clínica habitual. Estos ensayos buscan responder a preguntas relevantes para la toma de decisiones de clínicos y gestores sanitarios.

A diferencia de los ensayos tradicionales, los pragmáticos se caracterizan por incluir poblaciones grandes, heterogéneas y poco seleccionadas, siguiendo protocolos sencillos que incorporan visitas, análisis y exploraciones según la práctica habitual, con flexibilidad en la administración de las intervenciones. Este diseño facilita abordar problemas reales de salud pública de manera práctica y accesible, permitiendo que los participantes se incluyan bajo condiciones más representativas de la vida cotidiana.

La principal diferencia radica en sus objetivos fundamentales: mientras los ensayos explicativos investigan si una intervención produce un resultado en circunstancias ideales (eficacia), los pragmáticos proporcionan información sobre los resultados de alternativas clínicas en la práctica diaria (efectividad)^{1,3}.

Los ensayos pragmáticos están centrados en maximizar la validez externa, buscando la generalización de los resultados a todos los ámbitos de la práctica clínica. Esto contrasta con los estudios explicativos, que priorizan la validez interna mediante controles estrictos para prevenir sesgos.

Una ventaja clave es la inclusión de poblaciones diversas. Los ensayos pragmáticos trabajan con sujetos heterogéneos, poco seleccionados, que representan mejor a los que recibirán la intervención en la práctica cotidiana, incluyendo aquellos con enfermedades y medicación concomitante. Esto permite determinar si los tratamientos funcionan en condiciones habituales.

Los ensayos pragmáticos se diseñan para interferir mínimamente con la práctica clínica habitual. Utilizan protocolos sencillos con visitas y procedimientos habituales, lo que facilita su implementación y reduce la carga para los pacientes y para el personal sanitario.

Al proporcionar evidencia sobre la efectividad comparativa de intervenciones ya disponibles en la práctica, estos estudios aportan información directamente aplicable para tomar decisiones clínicas y de políticas sanitarias, convirtiéndose en el paradigma para la evaluación de la efectividad comparativa de fármacos en el mundo real.

Ensayos pragmáticos con vacunas contra la gripe

Existen importantes ejemplos recientes de ensayos pragmáticos aplicados específicamente a las vacunas contra la gripe, entre los que destacan el GalFlu en España y el DANFLU-1⁴.

El ensayo clínico GalFlu es un ensayo pragmático a gran escala que se está desarrollando en Galicia (España), cuyo objetivo es estimar la efectividad de las vacunas de la gripe de alta carga en la prevención de infecciones graves, hospitalizaciones y muertes en personas entre 65 y 79 años. En el momento de escribir este trabajo, todavía no se han comunicado resultados.

El DANFLU-1 fue un ensayo pragmático, aleatorizado y abierto que evaluó la efectividad relativa de la vacuna antigripal de alta carga respecto a la vacuna convencional durante la temporada 2021-2022⁵. El estudio incluyó 12.477 adultos de 65 a 79 años en la temporada de 2021 (inmediatamente tras la pandemia, lo que sugiere una circulación no habitual) y siguió a la población hasta el final de la circulación del virus gripal. Sus objetivos principales fueron estimar la efectividad para evitar hospitalizaciones por gripe/neumonía, por problemas respiratorios, cardiorrespiratorios o cardiovascular, y por todas las causas, así como fallecimientos⁴. Sus resultados

mostraron una reducción del 70% en las hospitalizaciones por gripe/neumonía en comparación con la vacuna estándar (razón de tasas de incidencia: 0,30; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,14-0,64), y una reducción del 13% en las hospitalizaciones por cualquier causa (razón de tasas de incidencia: 0,87; IC95%: 0,76-0,99). Estos resultados sugieren que por cada 65 personas vacunadas con la vacuna de alta carga (en lugar de la estándar) se previene una hospitalización (número necesario a tratar = 65 para evitar hospitalizaciones).

Estos dos ensayos pragmáticos con vacunas antigripales de alta carga frente a las de dosis estándar se realizan principalmente para evaluar la efectividad real de las vacunas de alta carga en poblaciones específicas, de manera que aporten pruebas que permitan determinar si el beneficio adicional justifica el mayor costo de estas formulaciones avanzadas y, por tanto, generar evidencia para guiar decisiones de salud pública

Aunque los ensayos pragmáticos ofrecen importantes ventajas en términos de aplicabilidad, también presentan desafíos metodológicos que pueden introducir sesgos y que deben conocerse para evaluar su calidad. Entre ellos cabe destacar:

- Evaluación de los resultados: cuando se anticipa un alto riesgo de sesgo o variabilidad, debería considerarse la estandarización y el cegamiento de la evaluación de los resultados.
- Recogida de datos de seguridad: al minimizar las visitas de seguimiento para interferir menos con la práctica habitual, puede complicarse la recogida estructurada de datos de seguridad, siendo necesario establecer procesos que no interfieran con la práctica clínica diaria.
- Enmascaramiento limitado: muchos ensayos pragmáticos son abiertos (no ciegos), lo que puede influir en la valoración subjetiva de beneficios o de efectos adversos.
- Variabilidad en la implementación y en la práctica clínica: la flexibilidad inherente a estos estudios permite variaciones en la práctica clínica que pueden afectar los resultados y complicar la interpretación.
- Monitorización: el plan de monitorización debe definir el manejo de riesgos sin interferir con la práctica habitual, utilizando opciones como registros en la historia clínica electrónica o resultados comunicados por los pacientes.

Por tanto, los ensayos clínicos pragmáticos representan una evolución importante en la metodología de la investigación médica, ofreciendo un

puente entre la rigurosidad científica de los estudios tradicionales y la aplicabilidad en el mundo real. Su diseño permite obtener evidencia directamente relevante para la práctica clínica habitual, complementando la información generada por los ensayos explicativos.

A medida que estos y otros ensayos pragmáticos continúen generando evidencia, será posible tomar decisiones más informadas sobre estrategias de vacunación, equilibrando efectividad, costo y aplicabilidad en los sistemas de salud. Esta evolución en la metodología de la investigación clínica representa un paso importante hacia una medicina basada en la evidencia que sea verdaderamente transferible a la práctica cotidiana.

ENSAYOS DIRIGIDOS A EMULAR UN ENSAYO CLÍNICO

Los ensayos dirigidos a emular un ensayo clínico (TTE, *target trial emulation*) son una metodología relativamente novedosa que ya se está utilizando con frecuencia en la investigación epidemiológica y clínica. Son una forma de diseñar y analizar estudios observacionales de tal manera que imiten (emulen) las características de un ensayo clínico aleatorizado ideal (el *target trial*, ensayo objetivo)^{6,7}. Su principal finalidad es permitir hacer inferencias causales más robustas a partir de datos del mundo real, como los que se encuentran en las historias clínicas electrónicas o las bases de datos administrativas.

Para entender su importancia, recordemos que el método de referencia para establecer una causalidad es el ECA, dada la importancia de la aleatorización para obtener grupos comparables. Sin embargo, a menudo un ECA no es posible, ético o factible. Por ejemplo, no podemos aleatorizar a las personas a fumar o no fumar para estudiar el cáncer de pulmón. Y aquí es donde entran los TTE, que utilizan datos observacionales para intentar responder a la misma pregunta y establecer una causalidad como se haría en un ECA. La idea central es que, en lugar de simplemente analizar los datos tal como están, se diseña el estudio observacional como si se estuviera diseñando un ECA, especificando de antemano todos los componentes clave de ese ensayo ideal.

¿Qué son los TTE?

Imaginemos que queremos saber si un nuevo anticuerpo monoclonal reduce la hospitalización por infecciones por virus respiratorio sincitial sin

componente respiratorio. Un ECA asignaría aleatoriamente a un grupo de anticuerpo y a un grupo de placebo, y los seguiría durante un tiempo, definiendo claramente los criterios de inclusión. Para emular este ECA con datos observacionales, los TTE nos exigen definir explícitamente una serie de componentes, como si estuviéramos escribiendo el protocolo de un ensayo clínico:

- Población objetivo (elegibilidad): ¿a quién queremos estudiar? Debemos definir unos criterios de inclusión y exclusión precisos, al igual que en un ECA; por ejemplo, lactantes que ingresan con fiebre sin foco o con sospecha de sepsis. Es imprescindible definir un «tiempo cero» para la inclusión en el estudio (lo que se llama *baseline*, línea de base), que es el momento en que un paciente sería «elegible» para iniciar el tratamiento de interés en el ensayo emulado.
- Intervención de interés: ¿cuál es el tratamiento o exposición que estamos estudiando? Debemos definir cómo se clasifica la exposición; por ejemplo, el anticuerpo monoclonal debe haber sido administrado al menos 7 días antes del ingreso hospitalario. Es importante ser muy específicos sobre el momento de la «aleatorización» emulada. En un ECA, este es el día en que se asigna el tratamiento, mientras que en un TTE es el momento en que un paciente cumple los criterios de elegibilidad y podría haber recibido el anticuerpo.
- Grupo control: ¿con qué se compara la intervención? Debemos definir cómo se clasifica el grupo control; siguiendo con el ejemplo, en este caso sería no haber recibido el anticuerpo.
- Resultados: ¿qué resultados clínicos estamos midiendo? Por ejemplo, fiebre sin foco, mal estado general, deshidratación, etc. Es crucial definir estos resultados de forma clara y especificar cómo se identificarán en los datos.
- Periodo de seguimiento: ¿cuánto tiempo vamos a seguir a los pacientes para observar los resultados? Debemos establecer el inicio y el fin del seguimiento. Es importante tener en cuenta los eventos que pueden hacer que un paciente deje de estar en riesgo del resultado o cambie de tratamiento, lo que se conoce como «censura».
- Estrategia de análisis: ¿cómo vamos a analizar los datos para estimar el efecto causal? Esto implica el uso de métodos estadísticos que intenten

corregir las diferencias entre los grupos de exposición que no se han creado por aleatorización. Estos métodos, como el ajuste por covariables, la puntuación de propensión (*propensity score*) y la estandarización, son fundamentales para abordar el sesgo de confusión, que es la principal debilidad de los estudios observacionales.

Al definir estos componentes de antemano y aplicarlos rigurosamente a los datos observacionales, los TTE nos obligan a pensar de forma muy estructurada la pregunta causal y a minimizar la probabilidad de que los resultados se deban a decisiones de análisis *post hoc* (es decir, decisiones tomadas después de ver los datos).

Ventajas de los TTE

Los TTE ofrecen diversas ventajas:

- Mayor validez externa (generalización): los ECA a menudo se realizan en poblaciones muy seleccionadas y en entornos muy controlados. Los TTE utilizan datos del mundo real (historias clínicas electrónicas, bases de datos de seguros, etc.), lo que significa que los resultados son más directamente aplicables a la población de pacientes que vemos en la consulta diaria. Esto es crucial para la toma de decisiones clínicas.
- Permiten responder preguntas que no son éticas o factibles para un ECA: como se mencionó, no es posible aleatorizar exposiciones dañinas, pero los TTE permiten estudiar los efectos de exposiciones a las que las personas ya se enfrentan en la vida real. También son útiles para exposiciones raras y resultados poco frecuentes, donde un ECA sería prohibitivamente grande y caro.
- Mayor eficiencia y menor coste: utilizan datos ya existentes, lo que elimina la necesidad de reclutar pacientes y realizar un seguimiento prospectivo activo, reduciendo significativamente los costes y el tiempo de investigación.
- Abordan sesgos clave de los estudios observacionales tradicionales: al forzarnos a definir explícitamente el *target trial*, esta metodología nos ayuda a identificar y, en la medida de lo posible, mitigar los sesgos inherentes a los estudios observacionales, como el sesgo de confusión (debido a diferencias entre grupos no relacionadas con la exposición) y el sesgo de selección.

¿Cómo interpretar un TTE?

La interpretación de los resultados de un TTE es similar a la de un ECA, pero con una dosis extra de cautela. Si se ha diseñado y ejecutado bien, el objetivo es que el resultado sea una estimación del efecto causal de la intervención. Esto significa que si el resultado es, por ejemplo, una reducción del número de ingresos por virus respiratorio sincitial, podemos decir con más confianza que esa reducción está causada por el anticuerpo y no por otras diferencias entre los grupos (por ejemplo, el nivel socioeconómico).

Al leer un TTE, es importante buscar los siguientes elementos para interpretar adecuadamente los resultados:

- Claridad en la definición del *target trial*: ¿están bien definidos la población, la intervención, el control, los resultados y el seguimiento? Si estas definiciones no son transparentes, la credibilidad del estudio disminuye.
- Manejo de la confusión: ¿qué métodos se utilizaron para ajustar por las variables de confusión? Los métodos comunes incluyen el ajuste multivariante (regresión), las puntuaciones de propensión y los métodos basados en ponderación. Un buen TTE detallará las covariables que se consideraron y cómo se manejaron.
- Consideración de los sesgos específicos: los autores deben discutir explícitamente los posibles sesgos restantes y por qué creen que sus métodos los han minimizado.
- Tamaño y dirección del efecto: como en cualquier estudio, es importante mirar la magnitud del efecto (por ejemplo, el riesgo relativo o la diferencia de riesgo) y su dirección (aumento o disminución del riesgo).
- Intervalos de confianza: nos dan una idea de la precisión de la estimación. Un intervalo de confianza estrecho sugiere una estimación más precisa.

Si el TTE se ha diseñado y analizado cuidadosamente, podemos interpretar sus resultados como una aproximación a lo que habríamos obtenido en un ECA ideal. Nos proporciona evidencia robusta sobre la causalidad en contextos del mundo real.

Potenciales sesgos en los TTE

A pesar de sus ventajas y su cuidadoso diseño, los TTE no están exentos de limitaciones y sesgos. Es fundamental que los médicos que lean estos estudios sean conscientes de ellos:

- **Confusión residual (o no medida):** esta es la mayor amenaza para la validez de los estudios observacionales, incluso en los TTE. Aunque se haga todo lo posible por ajustar por variables de confusión (factores que influyen tanto en la exposición como en el resultado, como la edad, el sexo, la comorbilidad, etc.), siempre existe la posibilidad de que haya factores de confusión importantes que no se hayan medido en los datos disponibles o que no se hayan determinado con suficiente precisión. Por ejemplo, el nivel socioeconómico, el estilo de vida o la adherencia al tratamiento pueden ser difíciles de capturar completamente y pueden confundir la asociación.
- **Sesgo de selección:** ocurre cuando la forma en que los participantes son seleccionados para el estudio o para los grupos de exposición difiere sistemáticamente. En un TTE, un tipo particular de sesgo de selección es el sesgo del nuevo usuario, que ocurre cuando se comparan usuarios crónicos de un medicamento con nuevos usuarios de otro, o cuando se incluyen pacientes que ya han tenido el resultado de interés antes del inicio del seguimiento. Los TTE intentan minimizar este sesgo definiendo un «tiempo cero» claro y asegurándose de que todos los participantes sean «nuevos usuarios» de la intervención de interés o del control en ese tiempo cero. Otro sesgo de selección es el sesgo de la población prevalente, que ocurre cuando se incluyen pacientes que ya están usando el tratamiento de interés, lo que podría llevar a una sobrerrepresentación de pacientes que toleran bien el tratamiento o que han sobrevivido más tiempo.
- **Sesgo de información (o de clasificación errónea):** los datos observacionales, especialmente los datos de historias clínicas electrónicas o de bases de datos administrativas, no siempre se recogen con fines de investigación, y esto puede llevar a errores en la clasificación de la exposición (¿el paciente realmente tomó el medicamento?), los resultados (¿el diagnóstico de infarto de miocardio es preciso?) o las covariables. Si estos errores son diferenciales (es decir, si ocurren de manera diferente en los grupos expuesto y no expuesto), pueden sesgar la estimación del efecto.
- **Sesgo por eventos posteriores a la exposición:** en un ECA, una vez que un paciente es aleatorizado, se analiza en el grupo al que fue asignado, independientemente de si realmente tomó la medicación o si su salud cambió de forma inesperada. En los estudios observacionales, si se permite que

los eventos que ocurren después del «tiempo cero» influyan en el seguimiento o en la asignación a los grupos (por ejemplo, si los pacientes cambian de tratamiento debido a un efecto secundario temprano y se les saca del estudio), esto puede introducir sesgos. La estrategia «por intención de tratar» del ECA se emula en el TTE intentando seguir a los pacientes en su grupo original, incluso cuando cambian de tratamiento, si la pregunta causal es sobre el efecto de «iniciar» un tratamiento; sin embargo, a veces la pregunta es sobre el efecto de «mantenerse» en un tratamiento, lo que requiere métodos más complejos.

- Sesgo por competencia de riesgos: ocurre cuando existen varios resultados posibles y la ocurrencia de uno de ellos impide la ocurrencia de otro. Por ejemplo, si estamos estudiando la muerte por una enfermedad específica y la muerte ocurre primero por otra causa, esta «compite» con el resultado de interés. Los métodos estadísticos deben ser capaces de manejar estos eventos de manera adecuada.
- Variabilidad en la práctica clínica: a diferencia de un ECA con un protocolo estricto, la práctica clínica en el mundo real es muy heterogénea. Los médicos prescriben de manera diferente, los pacientes toman la medicación de manera diferente y los seguimientos también son diferentes. Esta variabilidad puede ser tanto una fortaleza (mayor posibilidad de generalización) como una debilidad (mayor ruido y dificultad para aislar el efecto puro de la intervención).

En resumen, los TTE representan un avance metodológico significativo para extraer inferencias causales de datos observacionales. Para los profesionales sanitarios, comprender esta metodología es cada vez más importante, ya que muchos de los estudios que informarán nuestras decisiones clínicas en el futuro se basarán en ella. Nos permiten aplicar la misma lógica rigurosa de los ECA a las complejas realidades de la práctica diaria, ofreciendo una poderosa herramienta para generar evidencia relevante y aplicable en el mundo real, siempre y cuando seamos conscientes de sus fortalezas y limitaciones. Al evaluar un TTE es crucial preguntarse si los autores han abordado adecuadamente la confusión y otros sesgos inherentes a los datos observacionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sox HC, Lewis RJ. Pragmatic trials. JAMA. 2016;316:1205.
2. Vallvé C. Revisión crítica del ensayo clínico pragmático. Med Clin (Barc). 2003;121:384-8.

3. Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *N Engl J Med*. 2016;375:454–63.
4. Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Loiacono MM, et al. A pragmatic randomized feasibility trial of influenza vaccines. *NEJM Evid*. 2023;2:EVI-Doa2200206.
5. Johansen ND, Modin D, Skaarup KG, Nealon J, Samson S, Dufournet M, et al. Effectiveness of high-dose versus standard-dose quadrivalent influenza vaccine against recurrent hospitalizations and mortality in relation to influenza circulation: a post-hoc analysis of the DANFLU-1 randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30:1453–9.
6. Hernán MA, Wang W, Leaf DE. Target trial emulation. A framework for causal inference from observational data. *JAMA*. 2022;328:2446.
7. Fu EL. Target trial emulation to improve causal inference from observational data: what, why, and how? *J Am Soc Nephrol*. 2023;34:1305–14.

**Historia de la vacunología:
se publicaba hace 97 años**

Orígenes de las vacunas y la vacunación frente al sarampión

Nueve años después del aislamiento por primera vez del virus del sarampión por John F. Enders y Thomas C. Peebles en 1954 (el primero recibió el mismo año el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por los progresos realizados en el cultivo del virus de la poliomielitis), se aprobaron en los Estados Unidos de América las dos primeras vacunas frente al sarampión (1963). Una de ellas era una vacuna inactivada y la otra era de virus vivos atenuada que contenía la cepa B de Edmonston, por el nombre del estudiante (David) de 13 años infectado por el virus del sarampión en quien se aisló, y luego se cultivó en células renales humanas, el agente etiológico de esta enfermedad.

La inmunidad que generaba la vacuna inactivada pronto se pudo constatar que no era duradera, de manera que comenzaron a reportarse casos de sarampión. La vacuna fue retirada en 1967 porque, además, los vacunados, al infectarse por el virus salvaje, podían padecer una forma clínica más grave denominada sarampión atípico, caracterizado por fiebre elevada, afectación pulmonar (neumonía, derrame pleural), edemas de pies y manos, y un exantema que podía ser maculopapular, petequeial, vesicular o urticarial. La vacuna Edmonston B también se retiró en 1975 por una frecuencia elevada de fiebre y exantema como reacciones adversas.

En 1965 y 1968 se aprobaron dos vacunas más atenuadas con las cepas de Schwarz y la Edmonston-Enders (o Moraten, la disponible en los Estados Unidos desde entonces), respectivamente, que causaban una menor reactogenicidad que la vacuna original.

En otros países se han utilizado distintas cepas vacunales. Japón dispone de vacunas elaboradas con las cepas hiperatenuadas AIK-C y Schwarz F88, CAM-70 y TD 97. En los países del este de Europa se utiliza la cepa Leningrado 16, y en China e Irán, la cepa Shanghai 191.

En España se aprobó en 1965 una vacuna que contenía la cepa Beckenham 31, que se utilizó por primera vez en 1968 en las campañas de vacunación (después de las campañas antipoliomielítica y frente a la difteria, el tétanos y la tosferina) que se realizaron en 11 provincias para niños de 9 a 24 meses de edad, pero que se suspendieron en 1970 por la elevada reactogenicidad de la vacuna, que obligó a retirarla. En la actualidad, en España hay comercializadas dos vacunas del sarampión que forman parte de las vacunas combinadas triple vírica y tetravírica; una contiene la cepa Schwarz y la otra la Enders-Edmonston. La vacuna monovalente que se utilizó en los primeros calendarios contenía la cepa hiperatenuada Schwarz (Rouvax®, Leti).

Los inicios de la vacunación contra el sarampión en España fueron, por orden cronológico de implementación, los siguientes:

- Plan de vacunación continuada de la población infantil de Barcelona, en el calendario de vacunaciones de la ciudad de Barcelona (1973), que elaboraron el Instituto Municipal de Higiene del Ayuntamiento de Barcelona y la Societat Catalana de Pediatria: vacuna monovalente a los 12 meses de edad.
- Calendario de la Dirección General de Sanidad del Ministerio de Sanidad (1977): vacuna monovalente a los 9 meses de edad.
- Calendario del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya (1980): vacuna triple vírica a los 12 meses de edad.
- Calendario del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social (1981): vacuna triple vírica a los 15 meses de edad.

El Advisory Committee on Immunization Practices de los Estados Unidos recomendó en su primer calendario, en 1964, la vacuna monovalente del sarampión. El Programa Ampliado de Inmunización de la Organización Mundial de la Salud incluyó la vacuna monovalente del sarampión en 1974.

Los dos artículos que se reproducen a continuación se publicaron hace 97 años en *Butlletí de la Societat Catalana de Pediatria* (en la actualidad *Pediatria Catalana*), en el segundo número de 1928, el año en que se inició la revista. Se refieren a la inmunización contra el sarampión, uno sobre la

vacunación activa (hoy vacunación) y el otro sobre la vacunación pasiva (hoy inmunización).

El artículo sobre la vacunación de Torelló Cendra, que fue director de *Butlletí de la Societat Catalana de Pediatria* (1932-1934), escrito 35 años antes de la aprobación de la primera vacuna, se remonta a las prácticas de Home en 1758, quien hizo el primer intento de vacunación. A continuación se relata una serie de experiencias de otros autores, entre ellas las del propio Torelló Cendra en una serie de 126 niños de 6 meses a 2 años de edad en el curso de una epidemia de sarampión. Este obtuvo malos resultados de eficacia, pero recomendaba proseguir con las investigaciones ya que la técnica había sido inofensiva, como relata el autor en sus conclusiones.



SOCIEDAD CATALANA

SESIÓN DEL 12 DE ENERO DE 1928

La vacunación activa contra el Sarampión

por M. Torelló Cendra

Vamos a exponer a la consideración de los señores académicos el resultado de las vacunaciones contra el sarampión practicadas en ocasión de la última epidemia de esta enfermedad en la casa de Maternidad y Expósitos de Barcelona, servicio de Lactancia; llevamos las experiencias el Dr. Goday y nosotros, por la casualidad de estar ausentes durante el curso de las vacunaciones, nuestros compañeros doctores Zariquey y Brossa.

Expondremos la parte referente a vacunación activa, dejando para el Dr. Goday lo referente a comentarios sobre vacunación pasiva.

Los intentos de vacunación activa contra el sarampión son mucho más antiguos que los de vacunación pasiva, mas fueron algo olvidados hasta los recientes trabajos de Kamoto que han producido, si vale la frase, una especie de agudización.

Home, de Edimburgo, en 1758, practica vacunaciones con sangre y moco de enfermos en plena erupción sarampionosa, coloca la sangre y el moco sobre escarificaciones, y algunos de ellos adquieren un sarampión benigno; las observaciones detalladas de estas primeras vacunaciones están citadas con detalle, en el trabajo de Debré, Joanon y Papp, publicado en *Annales de Médecine*, octubre de 1926. Este es el primer intento sobre vacunación activa de que tenemos conocimiento, si bien se sabe que Monró lo había propuesto unos años antes.

Cook, en 1767, expone una nueva técnica al realizar la vacunación con lágrimas. Los resultados de estos autores son admitidos por Spry en 1768; pero muy criticados por los autores holandeses, a la cabeza de los cuales iba Thémisen. En 1806, Rasori (de Parma) practica inoculaciones de sangre de sarampiñosos, pinchando, a los que iba a vacunar, con una aguja mojada en sangre. En 1822 Speranza (de Mantúa) practica las inoculaciones por medio de escarificaciones hechas con lanceta cargada de sangre. Con la técnica de Speranza, en



DE PEDIATRIA

1842, Mihaly (de Katona, Hungría), vacuna 1122 personas con un 7 por 100 de fracasos; es el primer autor que nos da noticia del tiempo de incubación, o sea de los días que transcurren desde la inoculación de sangre o lágrimas hasta la aparición de los primeros síntomas del ligero sarampión producido, nos dice que la fiebre aparece por allá el séptimo día y la erupción al décimo.

En 1850 Mac Girr practica vacunaciones en un orfanato, con técnica de inoculación de sangre; mas sus contemporáneos le imputan el que el contagio natural podría existir, observando, no obstante, con extrañeza, que todos los casos fueran benignos.

Heotoën, en 1905, es el primero que practica las vacunaciones con sangre diluída, inoculada por inyección subcutánea; la sangre es recogida al principio de la aparición del exantema y las diluciones las practica con líquido de ascitis, y son conservadas en la estufa. Uno de los casos presentó sólo erupción, el otro es muy demostrativo y la experiencia es severa respecto la inoculación por otra vía.

Hiraiski y O. Kamoto, en 1921, se esfuerzan en encontrar la dosis de sangre que da inmunidad, y da dosis que produce enfermedad; encuentran que la primera debe ser por debajo de un miligramo y la segunda por encima de un miligramo. Recomiendan para producir inmunidad la inyección de una décima de miligramo, seguida a las tres semanas, de inyección de un miligramo cuando el niño tiene menos de cinco años, o bien la segunda inyección de dos miligramos después de esta edad. Practican la disolución de sangre con solución estéril de citrato sódico al 10 por 1000 y las inyecciones las hacen con la sangre recién diluída.

Degkwitz, en 1926, inyecta 0'1 a 0'4 c. c. de solución de sangre al 1 por 6 ó 1 por 8 conservada una o dos semanas.

Saomi usa diluciones de sangre a mitad con citrato sódico al 5 por 100, solución que mantienen a la estufa quince minutos a 56 grados, inyectando 1-2 c. c. a los niños pequeños, y 4-5 a los mayorcitos. También practica vacunaciones con sangre fenolada al 0'5 por 100, procedimiento que Paraf estima poco aceptable.

Herrman, practica las inoculaciones a los cinco meses, aprovechando la inmunidad adquirida por la madre.

Debre y Ravina han propuesto mezclar suero de convaleciente con suero de enfermo infectado, no enfermo aun, para producir un sarampión benigno.

Zingher, en 1924, experimenta con el procedimiento de Degkwitz y el de Hiraiski y O. Kamoto, inmunizando 102 casos, que expuestos al contagio sólo tienen el sarampión 10 niños, de los que sólo 3 adquieren una forma típica.

Debre y Joanon y Papp, en 1926, encuentran como dosis infectiva el inyectar 1 c. c. de solución de sangre al 1 por 400, siendo ya la dosis de 1 c. c. al 1 por 800, inmunizante; a la inyección sigue leucopenia, que luego pasa a leucocitosis.

[Degkwitz, en 1927, reemprende las experiencias de inmunización activa y comprueba los trabajos de Hektoen; diluye la sangre o mucosidades faríngeas con solución salina, practica diluciones al 1 por 7 y 1 por 100 que conserva



SOCIETAT CATALANA

a 0 grados. Cultiva el virus añadiendo a la solución salina fragmentos de córnea y de cristalino de feto, y ulteriormente realiza una especie de simbiosis con neumococo y estreptococo. La inyección de estos cultivos da de ordinario, al décimo o decimocuarto día una reacción febril con conjuntivitis, rinitis, bronquitis y estomatitis; el exantema es raro y poco característico; los individuos que han presentado esta reacción son inmunes frente al sarampión.

Realizadas análogas vacunaciones en el mono, los resultados han sido análogos, pudiendo admitirse la infección de un animal a otro en tres pasos sucesivos; la sangre de los monos protege al hombre contra el sarampión.]

Del relato de esta serie de experiencias se deduce de un modo indiscutible que el virus del sarampión existe en la sangre de los sarampiñosos y que las tentativas de vacunación activa, que es la más útil para luchar contra las epidemias de las grandes acumulaciones de niños (asilos, hospitales, hospicios, etc.), pueden dirigirse: 1.º a inyectar dosis pequeñas de sangre de sarampiñoso fresca; 2.º a inyectar dosis mayores de sangre conservada, disminuyendo su virulencia por los días de conservación, calentándola a 56°, añadiendo antisépticos etcétera; 3.º inyectar sangre y, a la vez, suero de convaleciente; 4.º inyectar sangre a niños muy pequeños aprovechando su inmunidad pasiva adquirida de la madre.

Nosotros vamos a presentar hoy un relato de las vacunaciones que hemos practicado, siguiendo el método de Hiraisky y O. Kamoto.

Comenzamos las experiencias con cautela, haciendo las primeras vacunaciones con 1 mg. de sangre del primer caso de sarampión que tuvimos en el lazareto, extraída el tercer día de la erupción, inyectándose a los demás niños del lazareto y cuatro niños que mantuvimos aislados; en los niños del lazareto apareció el sarampión a los pocos días; los otros niños no tuvieron ni fiebre ni la menor molestia, siendo observados durante veinte días; realizada esta experiencia, apareció un caso de sarampión en la sala de San Roque y otro en el departamento de destetes, en vista de lo cual y de la inocuidad de la primera experiencia se procedió a la vacunación activa los días 25 de Julio y 4 de Agosto a 126 niños de seis meses a dos años, inyectando 1 mg. de sangre, en la mayor parte y 2 y 3 mg. a los restantes niños, extraída el primer día de erupción. Al mismo tiempo, y para control, se inyectaron con las dosis de 2 y 3 miligramos cinco niños asistentes del consultorio de la "Lucha contra la Mortalidad Infantil", de la Vía Layetana, número 13; coetáneamente el doctor Goday, en otro lote de niños, practicó inmunización pasiva.

La epidemia siguió su curso a pesar de las vacunaciones de un modo parecido o igual a la de otras epidemias, que terminan cuando no queda en la Casa ningún niño que no haya sido afectado. De los 126 niños vacunados, los 126 padecieron el sarampión, de estos niños murieron 32, o sea un 25 por 100, mortalidad global que es igual a la de otras epidemias de sarampión del departamento de lactancia de la Casa de Maternidad y Expósitos.

Los intervalos entre el día de vacunación y el de la aparición del sarampión variaron de pocos días a dos y tres meses, ya que en algunos el sarampión se



DE PEDIATRIA

presentó en el mismo mes de Agosto, en otros muchos en el mes de Septiembre, y en los restantes en los meses de Octubre y Noviembre.

Los niños vacunados en el consultorio de la "Lucha contra la Mortalidad Infantil" no presentaron el menor trastorno; el que no padecieran el sarampión más tarde, no tiene importancia, pues durante este tiempo en la ciudad no había epidemia, y, por lo tanto, ocasión de infección.

Frente a estos resultados habrá quien vea un fracaso rotundo de la vacunación activa; nosotros no creemos tal cosa, e insistimos en este punto por ser de los convencidos que la vacunación activa es la mejor y la única vacunación del porvenir. Nosotros hemos presentado la primera nota de nuestras experiencias de vacunación activa, y la deducción de sus resultados es, que la vacunación activa *en la forma que la hemos realizado es completamente ineficaz*; pero también sacamos otra deducción, y es, que en la forma que la hemos realizado, es completamente inofensiva, lo que es de gran valor para proseguir nuevas investigaciones, que, como hemos dicho, creemos llegarán a buen fin. Si los investigadores hubieran cesado su trabajo en cada fracaso de sus experiencias, la ciencia no hubiera progresado nunca.



SOCIEDAD CATALANA

SESSIÓ DEL 12 DE GENER DE 1928

La vacunació pasiva contra el Xarampió

per Salvador Goday

Donada la receptivitat de l'espècie humana pel xarampió i l'enorme difusibilitat del germen d'aquesta malaltia, es comprèn fàcilment el problema que representa pels hospitals i incloses l'aparició d'una epidèmia morbillosa, tant més quant en aquesta classe de nosocomis no tots els nens estan en bones condicions orgàniques, sinó que, pel contrari, dominen els raquítics i els tarats per trastorns digestius previs i d'altres malalties contagioses.

La primera mida realment científica contra l'expansió d'una epidèmia xarampionosa fou l'isolament dels atacats. Però això que sembla fàcil tècnicament fracasa en la pràctica, i moltes vegades sols serveix per a fer de més duració l'epidèmia. En la nostra Casa de Maternitat hem procurat sempre fer l'isolament el més perfecte possible, i, en efecte, hem aconseguit limitar per molt temps les infeccions en alguns serveis; però totes les epidèmies han saltat tard o d'hora les nostres mesures d'isolament, servint de vehicle mitjans diversos que no podien ésser previstos.

Essent, doncs, ineficac l'isolament, hom pensa en altres procediments, i el que avui disfruta de més efectivitat es la injecció de sèrum de convallescent.

La primera immunització eficaç contra el xarampió mitjansant sèrum de convallescent fou practicada per Nicolle i Conseil en 1916 i reportat pels mateixos a l'any 1918. Més tard han aparegut moltíssims treballs, entre ells els de Richardson i Connor, Degawitz i Torres i Pacheco, Manchot i Ricebre, von Torday, De Jong i Bernard, Zingher, etc., etc. La major part d'aquests treballs han estat fets en la clínica de Pfaundler, a Múnic.



DE PEDIATRIA

Debre i Ravina injectaren sèrum de convalescent del setè al desè dia després del contagi, en quin temps ja no pogueren aconseguir una protecció completa, però sí un xarampió modificat. La malaltia modificada es caracteritzava per una incubació perllongada, supressió dels símptomes del període d'invasió, febre lleugera, ausència de símptomes catarrals i de taques de Koplic i escasa erupció i curta duració de la malaltia. No hi havia reacció a la tuberculina.

Degkwitz fou el primer que emprà la sang total d'adults que havien tingut el xarampió en la infància. Aquest sistema també el preconitzà Rietschel en 1921, basant-se en les dificultats en l'ús del sèrum de convalescent. Aquestes dificultats poden resumir-se en tres grups:

Primer. Excepte en períodes d'epidèmia la quantitat de sèrum disponible és molt limitada.

Segon. És molt difícil assegurar una quantitat suficient de sèrum per hospitals, cases bressol, orfelinats, etc., i en les petites ciutats i poblets l'obtenció de sèrum és encara més difícil; i

Tercer. La quantitat de sang que seria necessària obtenir d'un nen per a assegurar l'immunitat d'un altre és, en molts casos, massa gran per a que la pèrdua de sang no sigui indiferent per a l'organisme convalescent.

MANERA D'OBTENIR LA SANG

La sang deu obtenir-se amb les mateixes precaucions com per a la transfusió. Serà extreta de manera diferent segons es vulgui, emprar la sang total o el plasma. Si el sèrum no deu ésser guardat molt de temps, es conservarà mitjansant 0'25 per 100 de tricresol i mantingut a la nevera fins el seu ús. Millor serà dividir la quantitat total en porcions de 5 a 10 c. c. Tots els donadors de sang deuen estar lliures de tuberculosi. Abans d'usar-se la sang, deu practicar-se la seroreacció de Wassermann, així com també es farà un cultiu aerobi i altre anaerobi, per tal de comprovar la seva esterilitat. Si es necessita poca quantitat de sang total, pot fer-se ús d'una xeringa amb 2 ó 3 c. c. de solució de citrat de sosa al 5 per 100. La sang deu injectar-se al pacient amb la mateixa xeringa, canviant simplement l'agulla. Les injeccions es faran, generalment, intramusculars i subcutànies.

El millor temps per a obtenir sang de convalescent és del sisè al setè dia després que la temperatura ha tornat a la normalitat. Si el donador és un adult que ha tingut el xarampió durant la infància, pot fer-se la presa a tot temps i guardat el sèrum durant alguns mesos.

DOSIFICACIO

En injectar-se sèrum com a mida profilàctica, poden perseguir-se dos objectius: una preservació completa o simplement una modificació del xarampió.

Resumint els treballs publicats pot reunir-se l'estudi de la dosificació en el següent quadro:



SOCIETAT CATALANA

DOSIS APROXIMADA PER A PROFILAXIS

Per a protecció completa

Edat	Data del contagi: dies	Serum de conva. c. c.	Sang d'adult c. c.	Serum c. c.
3 mesos a 3 anys	1-4	5	65-75	25-30
3 mesos a 3 anys	5-7	10	75-100	30-40
3 anys o més	1-4	10	75-100	30-40
3 anys o més	5-7	15-20	100-150	40-50

Per a produir un xarampió modificat

3 mesos a 3 anys	1-4	2-3	25-40	10-15
3 mesos a 3 anys	5-7	3-4	25-50	10-20
3 anys o més	1-4	3-4	40-50	15-20
3 anys o més	5-7	5	40-60	15-20

De la lectura d'aquest quadro se'n desprèn que si es segueix el procediment d'immunització a base de sèrum d'adult és necessitant quantitats realment extraordinàries.

Nosaltres, a la Maternitat, ens hem tingut de limitar a donar per a nens de menys d'un any, la dosi de 2 ó 3 c. c. de sèrum de convalescent, és a dir, la suficient per a modificar el xarampió, però insuficient per aconseguir una protecció completa.

El nostre servei està en el pis superior de la Maternitat, on hi ha quatre grans sales, dues havien estat contagiades, i tots els nens estaven en plena malaltia. A la tercera sala no hi havia cap senyal que fes sospitar el contagi, i es aleshores que es feu la vacunació. En aquesta sala no hi ha entrat el xarampió. Es una simple casualitat? Es que, realment, fou eficaç la vacunació? No deixa de tenir importància el fet d'ésser la única sala respectada per l'epidèmia morbillosa.

A la quarta sala començà el xarampió atacant un nen d'una manera fulminant, desenrotllant-se una malaltia gravíssima que acabà amb la mort al cap de cinc dies. Immediatament que ens donàrem compte d'aquesta invasió, practicàrem la vacunació de tots els nens de la sala amb la dosi de 2 ó 3 c. c., segons els nens (l'edat oscil·lava entre dos a dotze mesos). Ràpidament aparegueren altres invasions, i en quinze dies tots els nens de la sala havien tingut el xarampió. Ara bé: quin ha estat el curs de la malaltia? El període d'invasió s'ha vist mancat en la gran majoria dels símptomes de catarro óculo-naso-faringià, tan característic, així com de les taques de Koplic. L'erupció escassa ha desaparegut ràpidament, essent el promedi de la duració total de la malaltia de quatre a cinc dies.

Dels 22 nens vacunats, solament 5 han tingut complicacions bronco-pulmonars d'importància, havent-hi només "una defunció", o sigui un 4'5 per 100 de mortalitat.

Quina interpretació deu donar-se a aquest resultat? Cal tenir en compte que la mortalitat durant la mateixa epidèmia en les altres sales en nens no vacunats



DE PEDIATRIA

ha arribat a la xifra de 25 per 100. Cal també recordar que la primera invasió (el nen no estava vacunat) també fou seguida de mort. Cal, finalment, considerar que la sala objecte del nostre estudi era d'al·letament artificial i molts dels nens presentaven evidents estigmes de raquitisme. Fetes aquestes consideracions, no podrem menys que donar com a molt satisfactori el resultat de la vacunació pasiva pel sèrum de convalescent. No evitàrem el desenrotllo del xarampió (ni la dosi de sèrum ni l'època en què fou administrada permetien altra cosa); però sí aconseguírem evidentment modificar d'una manera notable la malaltia.

Conclusions. 1.^a Donada la dificultat d'obtenir sèrum de convalescent, no pot actualment generalitzar-se en la pràctica domiciliària la vacunació pasiva.

2.^a Tenint en compte que la immunitat conferida és passatgera (dos o tres mesos) no està indicada en les epidèmies benignes.

3.^a Que pot ésser molt útil en les epidèmies malignes i quan corre perill de contagi un nen debilitat per altres malalties.

4.^a Que sempre està indicada en asils d'infants, ja que en aquests sempre deu considerarse com a greu, donada la quantitat dels infants que poblen els nosocomis i la gran facilitat en què es presenten formes complicades.

Este libro se terminó de editar el día 24 de septiembre de 2025,
festividad de la Virgen de la Merced, patrona de Barcelona

* * *

