

# Actualización de las recomendaciones de vacunación en adultos con enfermedades respiratorias. Documento de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria para los neumonólogos, 2023

*Recommendations in Adults with Respiratory Diseases. Document from the Argentinian Association of Respiratory Medicine for Pulmonologists, 2023*

Carlos M. Luna<sup>1</sup>, Laura Pulido<sup>2</sup>, Oscar Rizzo<sup>3</sup>, María Laura Gauna<sup>4</sup>, Alejandro Chirino<sup>5</sup>, Alejandro J. Videla<sup>6</sup>, 

Recibido: 10/07/2022

Aceptado: 25/08/2023

## Correspondencia

Carlos M. Luna: Autor correspondiente: Carlos M. Luna, Dirección Postal: Arenales 2557, Piso 1, Dto A. Código Postal: 1425, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. E-mail: dr.cm.luna@gmail.com

## RESUMEN

Los adultos fumadores, con comorbilidades, y los ancianos tienen mayor riesgo de contraer infecciones pulmonares y de tener peor evolución. La neumonía adquirida en la comunidad debida a virus, neumococo, además de otras bacterias y microorganismos “atípicos” afecta tanto a adultos sanos como enfermos. La vacuna antigripal se diseña el verano anterior orientada a las cepas esperadas para la temporada siguiente. Su eficacia depende fundamentalmente de la variante viral que finalmente sea la responsable del brote. La vacuna anti-neumocócica polisacárida existe desde 1983 y será inexorablemente reemplazada por vacunas conjugadas de mayor eficacia, que previenen la infección por los serotipos presentes en la vacuna. La inmunización contra SARS-CoV-2 aceleró la reducción del contagio y la gravedad de COVID-19 notablemente. La vacuna acelular para *Bordetella pertussis* no está en el calendario de adultos, aun cuando vacunarlos fortalece el control del contagio infantil. La vacunas doble bacteriana (difteria y tétanos), y triple (doble + pertusis), y contra sarampión, varicela, rubeola, HPV, *Haemophilus influenzae*, meningococo, herpes zóster, fiebre hemorrágica argentina y fiebre amarilla están disponibles, pero son de uso limitado. Nuevas vacunas, como la recientemente aprobada por los CDC contra el virus sincicial respiratorio, pronto estarán disponibles.

**Palabras clave:** Inmunización; Influenza; Neumococo; Difteria; Tétanos; Herpes zóster; COVID-19; Virus sincicial respiratorio; Vacunas

Rev Am Med Resp 2023;23:4-19  
<https://doi.org/10.56538/ramr.QIDV5309>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina, División Neumonología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Hospital Italiano de Rosario, Sanatorio Americano. Rosario, Santa Fe. Argentina.

<sup>3</sup> Hospital María Ferrer. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

<sup>4</sup> Hospital Alberto Conacchiari Leandro N. Alem, Buenos Aires. Sanatorio Junín, Junín, Buenos Aires.

<sup>5</sup> Respira Salud. Clínica Integral, Mendoza, Argentina.

<sup>6</sup> Hospital Universitario Austral. Universidad Austral. Pilar, Argentina.

## ABSTRACT

Adult smokers, subjects with comorbidities, and the elderly are at higher risk of pulmonary infections and worse outcomes. Community-acquired pneumonia due to viruses, pneumococcus, other bacteria, and “atypical” microorganisms affects healthy and sick adults. The flu vaccine is designed the previous summer for the strains expected for the following season. Its effectiveness depends fundamentally on the viral variant ultimately responsible for the outbreak. The anti-pneumococcal polysaccharide vaccine has been available since 1983 and it is expected to be replaced by conjugate vaccines which are more effective in preventing infection due to serotypes present in the vaccine. Immunization against SARS-CoV-2 diminished contagion and severity of COVID-19 remarkably. The acellular vaccine for *Bordetella pertussis* is not on the schedule for all adults, even when vaccinating them strengthens the control of contagion in children. Double bacterial (diphtheria and tetanus), triple (double + pertussis), measles, varicella, rubella, HPV, *Haemophilus influenzae*, meningococcal, herpes zoster, Argentine hemorrhagic fever, and yellow fever vaccines are available, but their use is limited. New vaccines such as the one recently approved by the CDC against respiratory syncytial virus will soon be available.

**Key word:** Immunization; Influenza; Pneumococcus; Diphtheria; Tetanus; Herpes zoster, COVID-19; Respiratory syncytial virus; Vaccines

## INTRODUCCIÓN

El especialista en enfermedades pulmonares destina parte de su tiempo en la consulta a revisar la historia vacunal de sus pacientes. En 2015, la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) encaró la iniciativa institucional de elaborar recomendaciones de vacunación en adultos con enfermedades respiratorias.<sup>1</sup> En los últimos decenios, creció la expectativa de vida y la edad poblacional, con lo que se incrementó el porcentaje de pacientes con comorbilidades y de mayores de 65 años (habitualmente candidatos a vacunarse). Este grupo representaba entre el 10% y el 19% de la población en 2015, y se espera que sea entre el 25% y el 29% en 2050.<sup>2</sup> En los ocho años transcurridos desde la publicación de nuestra recomendación, emergió la pandemia de COVID-19, que trajo importantes avances en la elaboración de vacunas e impactó de manera notable en la conciencia de la necesidad de esta práctica preventiva y la percepción de su impacto en la prevención de enfermedad y sus consecuencias de morbimortalidad.<sup>3</sup>

La aparición de SARS-CoV-2 como patógeno principal de las infecciones respiratorias durante los últimos tres años ha mostrado las debilidades y fortalezas de los programas de vacunación, lo que, junto con las nuevas vacunas que han sido apro-

badas en el mundo durante los últimos años, nos obliga a revisar de la mejor manera posible nuestro punto de vista y a actualizar las recomendaciones sobre vacunación contra la influenza (VAG), neumococo (VAN), COVID-19 (VAC), *Bordetella pertussis* (VBP), herpes zóster (VHZ) y virus sincicial respiratorio (VSR).<sup>4</sup>

El Ministerio de Salud de la Nación (MSAL), en Argentina, de manera similar a lo que hacen los organismos oficiales de salud pública de otros países, como los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos o el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) en Europa generan recomendaciones de vacunación desde el nacimiento y a lo largo de toda la vida.<sup>5</sup>

## ANTECEDENTES

El MSAL ha definido un calendario nacional compuesto por 17 vacunas indicadas en los niños a partir del nacimiento con expresa indicación del número de dosis, momento en que deben aplicarse, refuerzos y descripción de algunos esquemas especiales.<sup>5</sup> También ha precisado distintas indicaciones de vacunas en algunos grupos poblacionales de riesgo, como embarazadas, puérperas y

personal de salud. Curiosamente en el calendario para otros menores de 65 años y sin comorbilidades se mencionan solo la vacuna para hepatitis B y la doble bacteriana. Para embarazadas, puérperas y personal de salud, se indican las mismas vacunas y se agregan las dosis necesarias de triple bacteriana y triple viral. En mayores de 65 años o menores de esa edad, con comorbilidades, enfermedades respiratorias y fumadores con riesgo aumentado de padecer infecciones pulmonares virales y bacterianas y sus consecuencias, se incluyen las vacunas antigripales y antineumocócicas, además de las mencionadas.<sup>5</sup> Existen esquemas de vacunación para SARS-CoV-2 que están sujetos a cambios según la evolución de la pandemia, difíciles de predecir.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se presenta en más del 1% de las personas cada año.<sup>6</sup> Los posibles patógenos de la NAC incluyen virus, bacterias comunes, bacterias intracelulares o atípicas, hongos y protozoarios.<sup>7</sup> Las infecciones por algunos de estos patógenos pueden prevenirse a través de la inmunización por medio de vacunas. Por ello, los CDC de Estados Unidos recomiendan la vacunación durante toda la vida para proporcionar inmunidad. Sin embargo, las tasas de vacunación en adultos en todo el mundo son bajas.<sup>8</sup>

A principios del siglo XX la causa principal de muerte en el mundo eran las infecciones pulmonares agudas (caracterizadas como influenza y neumonía). Los avances de la medicina mejoraron notablemente la expectativa de vida hasta cerca de los 80 años y, aunque las infecciones pulmonares quedaron relegadas como causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares, los tumores malignos, las lesiones no-intencionales y las enfermedades respiratorias crónicas, durante 2020 y 2021 la COVID-19 se convirtió en la primera causa de letalidad en muchos países, lo que volvió a poner a las infecciones en primer plano.<sup>9</sup>

## VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL

La influenza se caracteriza por epidemias anuales que se presentan en todo el mundo en temporada invernal (entre abril y octubre en el hemisferio sur y entre octubre y abril en el hemisferio norte). Estas epidemias pueden tener un grado variable de gravedad. La gripe se caracteriza por un cuadro de comienzo agudo, con fiebre o sin esta, con síntomas generales y respiratorios, que suele

mejorar en alrededor de 7 d a 10 d. En algunos casos, particularmente en mayores de 65 años, y en adultos y niños con afecciones crónicas de los aparatos respiratorio y cardiovascular, enfermedades metabólicas, insuficiencia renal, hemoglobinopatías e inmunosupresión (incluido VIH +), puede requerirse atención médica, internaciones o, incluso, producirse un desenlace fatal.<sup>10</sup> Por ello, el Calendario Nacional de Vacunación del Ministerio de Salud de Argentina recomienda la vacuna para influenza a partir de los 6 meses de edad sin límite máximo de edad en las personas con mayor riesgo de complicaciones en caso de gripe. También se recomienda la vacunación del personal de salud, los convivientes de pacientes inmunodeprimidos y las personas que trabajan en contacto con aves vivas.<sup>10</sup> En el manual del vacunador del MSAL 2014 ya se indicaba: “En los pacientes mayores de 65 años, no se requerirá orden médica para recibir la vacuna antigripal”, en un intento de reducir los obstáculos para lograr buenos niveles de vacunación. Cabe recordar la importancia de la revacunación anual a raíz de la caída en los títulos de anticuerpos y la pérdida de eficacia vacunal a partir de los cambios radicales antigénicos en los componentes de hemaglutinina (H) o neuraminidasa (N) (*shift* antigénico) o de cambios menores en la estructura de estas proteínas (*drift* antigénico) que experimenta periódicamente el virus.<sup>11, 12</sup>

Los CDC en Estados Unidos en 2010 (luego de la pandemia de H1N1) simplificaron la recomendación: “Todas las personas mayores de 6 meses en los Estados Unidos deben vacunarse contra la influenza cada temporada, con raras excepciones”,<sup>13</sup> y aclararon que, si la provisión de vacuna fuera limitada, se debe priorizar a los de edad mayor de 65 años, comorbilidades y contactos de personas con riesgo aumentado. Esta limitación de cobertura para casos de escasez se asemeja a la recomendación habitual en Argentina.

De los cuatro tipos de virus influenza reconocidos, solo los virus tipos A y B causan epidemias en la actualidad en humanos. El tipo A se divide en distintos subtipos basados en sus proteínas de superficie H y N. Los dos subtipos de virus Influenza A que circulan en el momento de redacción de este documento son A(H1N1) y A(H3N2). Los virus de Influenza B se clasifican en los dos linajes actualmente circulantes: B/Victoria y B/Yamagata. La aparición de errores en la polimerasa dependiente de ARN en coinfecciones entre humanos y otras

especies modifica los virus, lo que favorece la circulación de esta variante en un nuevo huésped.<sup>14</sup>

Desde fines de la década del setenta se dispone de la vacuna trivalente (dos subtipos de virus A y un linaje de virus B). En Argentina está disponible la vacuna trivalente inactivada orientada a las cepas patrón recomendadas por la OMS para el período en cuestión.<sup>10</sup> Asimismo, desde hace unos años está también disponible la vacuna tetravalente con dos subtipos del virus A y los dos linajes del B. También se dispone de la vacuna trivalente inactivada con adyuvante que mejora el efecto de inmunización. Un adyuvante es un ingrediente que ayuda a crear una respuesta inmunitaria más fuerte, lo que mejora su efectividad particularmente en mayores de 65 años y en personas menores de 65 años con comorbilidades y en individuos inmunocomprometidos.<sup>15</sup> Finalmente, también se dispondrá en Argentina de la vacuna contra influenza de alta dosis, recientemente aprobada por ANMAT. Mientras que la mayoría de las vacunas contienen 15  $\mu\text{g}$  de cada antígeno de H, la vacuna de alta dosis presenta 60  $\mu\text{g}$  de cada antígeno.<sup>16</sup> En agosto del 2022, se realizó un estudio de viabilidad en Dinamarca, que mostró una reducción del 49% en el riesgo de muerte asociado a la vacuna de alta dosis y también una reducción del 64% en la incidencia de hospitalización por influenza o neumonía en comparación con la vacunación de dosis estándar en adultos mayores.<sup>17</sup> Además, es importante destacar que la mayoría de las vacunas inactivadas contra la influenza se fabrican utilizando el método de cultivo de los virus de la influenza en huevos embrionados. Sin embargo, también existen vacunas elaboradas a partir de líneas celulares, que ofrecen ventajas significativas, como la capacidad de producir mayores cantidades de vacunas de manera más rápida. Las vacunas derivadas de líneas celulares tienen el beneficio adicional de evitar la posibilidad de mutaciones que puedan surgir durante el cultivo en huevos embrionados y no requerir el uso de proteínas de huevo, lo que puede ser beneficioso para ciertas personas con alergias o restricciones dietéticas.<sup>18</sup> Existen vacunas a virus vivos atenuados (de aplicación intranasal) y recombinante, que hasta el momento no están disponibles en nuestro país.<sup>10</sup>

En el año 2013, se dispuso de la primera vacuna tetravalente (dos subtipos de virus A y dos linajes de virus B),<sup>12</sup> con un buen perfil de seguridad. Agregar un segundo linaje B a la vacuna antigri-

pal proporciona una respuesta inmune superior para el subtipo adicional, sin reducir la respuesta inmunitaria para los otros tres subtipos ni afectar negativamente el perfil de tolerancia y seguridad. Al ofrecer una protección más amplia contra los diferentes linajes de virus de influenza B que circulan, la vacuna tetravalente tiene el potencial de reducir aún más la morbilidad y mortalidad relacionadas con la influenza más allá de lo logrado con las vacunas trivalentes.<sup>19, 20</sup> En la actualidad, en Estados Unidos, y en varios países de Europa la vacuna tetravalente ha reemplazado a la vacuna trivalente.<sup>13, 15</sup>

El conjunto de pacientes que se atienden con el neumonólogo se caracteriza en general por tener un alto riesgo de sufrir complicaciones a partir de influenza grave.<sup>21</sup> La vacuna antigripal en adultos se recomienda en mayores de 65 años y menores de 65 años con enfermedad pulmonar crónica o cardiovascular, renal, hepática, neurológica, trastornos metabólicos –que incluyen diabetes, hemoglobinopatías e inmunosupresión (incluido VIH +)–, lo cual abarca una amplia mayoría de los pacientes que se atienden con un neumonólogo.

Por otra parte, la estacionalidad de la influenza plantea un desafío para determinar el momento óptimo de vacunación en América Latina. Mientras en climas templados, como América del Sur, hay picos de actividad durante los meses de invierno; en regiones tropicales y subtropicales, la influenza se manifiesta a lo largo del año, especialmente en temporada de lluvias.<sup>22</sup> Hive y cols. realizaron un análisis sobre la base de estudios de estacionalidad de influenza producido por la CDC y la OMS, entre otros, que recopilan datos de 138 países ubicados total o parcialmente entre el paralelo 38 norte y sur, y concluyeron que la temporada principal de influenza en la mayoría de países de América del Sur es entre abril y junio.<sup>23</sup>

La eficacia y los efectos colaterales de la vacuna antigripal se midieron como para cualquier otro fármaco con ensayos clínicos aleatorizados, dobleciego. La eficacia en la vida real de vacunas ya autorizadas en uso se hace a través de estudios de efectividad. La efectividad de las vacunas se relaciona con la edad, la presencia de comorbilidades y también cobertura en la vida real de las cepas del virus circulante.

La efectividad de la vacuna es calculada todos los años por la CDC.<sup>24</sup> En la Figura 1, puede observarse la efectividad de la VAG medida durante dieciséis

de las últimas diecisiete temporadas de influenza en el hemisferio norte (no se midió en la temporada 2020-2021 por la baja circulación viral que se produjo en la temporada debido al aislamiento riguroso que existió durante la pandemia).

Si bien a primera vista llama la atención la efectividad modesta de las vacunas contra la influenza actualmente disponibles, como se ha apreciado recientemente con la pandemia de SARS-CoV-2, la vacuna puede prevenir complicaciones graves de influenza, como la internación en UCI (reducción del 26%) y la mortalidad (reducción del 31%) entre adultos con influenza asociada a ingreso hospitalario.<sup>25, 26</sup>

## VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA

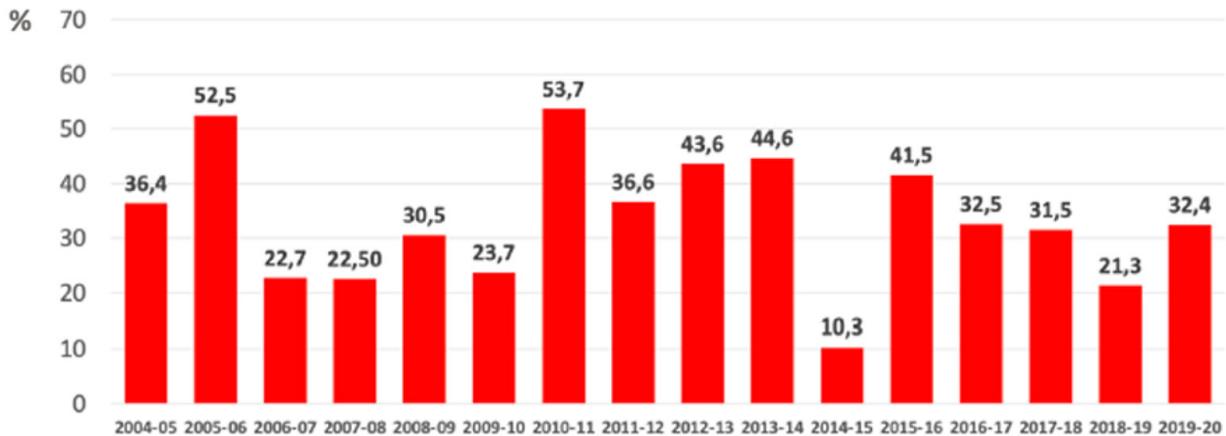
Antes de 1945, la neumonía en adultos era causada en más del 90% de los casos por *Streptococcus pneumoniae*. Sin embargo, a partir de 1950, la proporción de neumonías causadas por este organismo comenzó a disminuir. En la actualidad, la presencia de neumococos se encuentra en menos del 10%-15% de los casos; esta proporción es más alta en Europa y se estima que se debe a diferencias en las prácticas de vacunación y el hábito de fumar. Otros patógenos, como bacilos gramnegativos, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Legionella* son identificados en un rango del 2% al 5% de los pacientes hospitalizados por neumonía. Los virus se encuentran en el 25% de los pacientes y, aproximadamente, un tercio de ellos presentan coinfección bacteriana. Es importante destacar que, en más del 50% de los casos, los estudios recientes no han logrado identificar el organismo causante, lo cual sigue siendo el principal desafío para comprender las infecciones respiratorias bajas.<sup>27</sup>

El calendario de vacunación 2023 en Argentina no precisa las indicaciones sobre la vacuna antineumocócica (VAN) solo recomienda en el adulto el uso del esquema secuencial. En el documento *Lineamientos Técnicos y Manual del Vacunador de la Vacunación contra Neumococo, Estrategia Técnica 2017-2018*, el MSAL indica que debe aplicarse la vacuna VAN en adultos que integran grupos de alto riesgo de padecer enfermedades invasivas, que incluyen anemia drepanocítica, cardiopatía congénita, enfermedades pulmonares crónicas, diabetes *mellitus*, hepatopatía crónica, fístula de líquido cefalorraquídeo, asplenia funcio-

nal o anatómica, implante coclear, infección por VIH, leucemias, linfomas Hodgkin y no-Hodgkin, mieloma múltiple, otras neoplasias, falla renal crónica, síndrome nefrótico, tratamientos con quimioterapia o corticoides, trasplantes de órganos. En otro punto respecto de la revacunación afirma que se puede revacunar una vez con la vacuna polisacárida de 23 serotipos (VPN23) a personas con alto riesgo de padecer enfermedad invasiva, como asplenia funcional o anatómica, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, infección por VIH, trasplante, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, otras neoplasias y tratamiento inmunosupresor. Afirma, además, que las embarazadas de grupo de riesgo que no recibieron previamente VAN, pueden recibirla a partir de la semana 16 de gestación. Es recomendable aprovechar la oportunidad de la VAG anual para aplicar la vacuna VAN si correspondiere. Los mayores de 65 años no requieren orden médica para vacunarse.<sup>28</sup>

En un documento de consenso de expertos de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), se concluyó que el consumo de tabaco es un factor de riesgo muy significativo para el desarrollo de enfermedad neumocócica en sus formas clínicas de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y enfermedad neumocócica invasiva (ENI).<sup>29</sup>

En nuestro medio, disponemos desde 1983 de la VPN23 (con los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7 °F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12 °F, 14, 15B, 17 °F, 18 °C, 19A, 19 °F, 20, 22 °F, 23 °F y 33 °F) y de la vacuna conjugada de 13 serotipos (VCN13) (con los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7 °F, 9V, 14, 18 °C, 19A, 19 °F y 23 °F), conjugados con la proteína transportadora CMR 197, desde 2013. La VCN13 fue aprobada por ANMAT para mayores de 50 años en 2012 basada en su inmunogenicidad superior para 10 de los 12 serotipos vacunales que comparten.<sup>30</sup> Las vacunas antineumocócicas son administradas en forma secuencial, (VCN13 seguida de la VPN23) según la recomendación del comité de consulta sobre prácticas de inmunización de Estados Unidos, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), para mayores de 18 años con factores de riesgo, que incluyen candidatos y receptores de trasplante de células hematopoyéticas. En 2014, el ACIP comenzó a recomendar la VCN13 para adultos de 65 años de edad o más.<sup>31</sup>



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

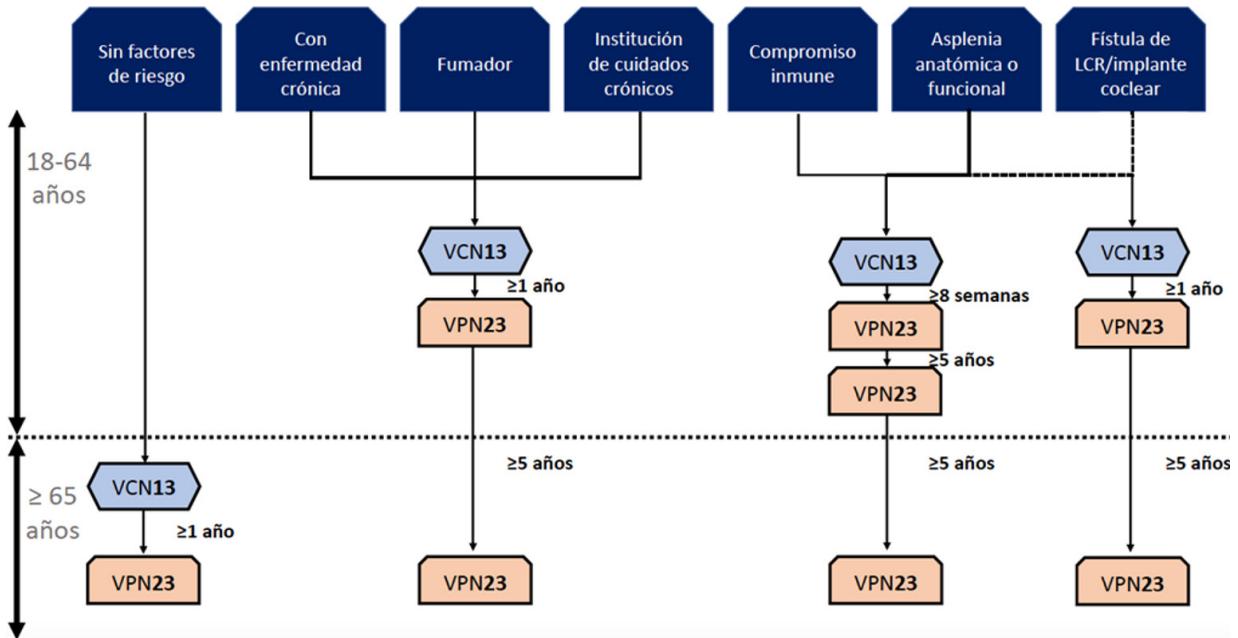
En 2015 Bonten y cols. publicaron un estudio de grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego aleatorizado que demostró contundentemente en los individuos vacunados que una dosis única de la vacuna PCV13 tiene como resultado un 45,6% menos de primer episodio de NAC debida a alguno de los serotipos presentes en la vacuna ( $p < 0,001$ ); un 45,0% menos de episodios de NAC no bacteriemia/no invasiva debida a un serotipo presente en la vacuna ( $p = 0,007$ ) y un 75,0% menos de primer episodio de ENI ( $p < 0,001$ ).<sup>31, 32</sup> Dunne y cols., en una revisión narrativa, compararon la efectividad de las vacunas PPV23 y PCV13 en las mismas poblaciones de adultos, y encontraron que la efectividad de la vacuna varía entre el 10% y el 11% para PPV23; entre el 40% y el 79%, para la PCV13; y el 39% al 83% para las vacunas PCV13/PPV23. La efectividad de la vacuna contra la neumonía por todas las causas o la infección del tracto respiratorio inferior varía entre el 8% y 3% para PPV23 y entre el 9% y el 12%, para PCV13. Estos datos confirman la mejor eficacia de la vacuna conjugada para prevenir la infección pulmonar en adultos.<sup>33</sup> La última incorporación es la vacuna conjugada de 20 serotipos (PCV20), que está indicada para la inmunización activa para la prevención de la neumonía y enfermedades invasivas causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7 °F, 8, 9V, 10A, 11A, 12 °F, 14, 15B, 18 °C, 19A, 19 °F, 22 °F, 23 °F y 33 °F de *Streptococcus pneumoniae* en adultos mayores de 18 años. La PCV20 aprobada por la FDA en 2021 y por la EMEA en 2022 ha sido aprobada por la ANMAT a mediados de junio de 2023. La PCV20 agrega siete nuevos

serotipos a la 13 valente, lo cual significaría una simplificación de los esquemas de vacunación en un futuro cercano.<sup>34, 35</sup>

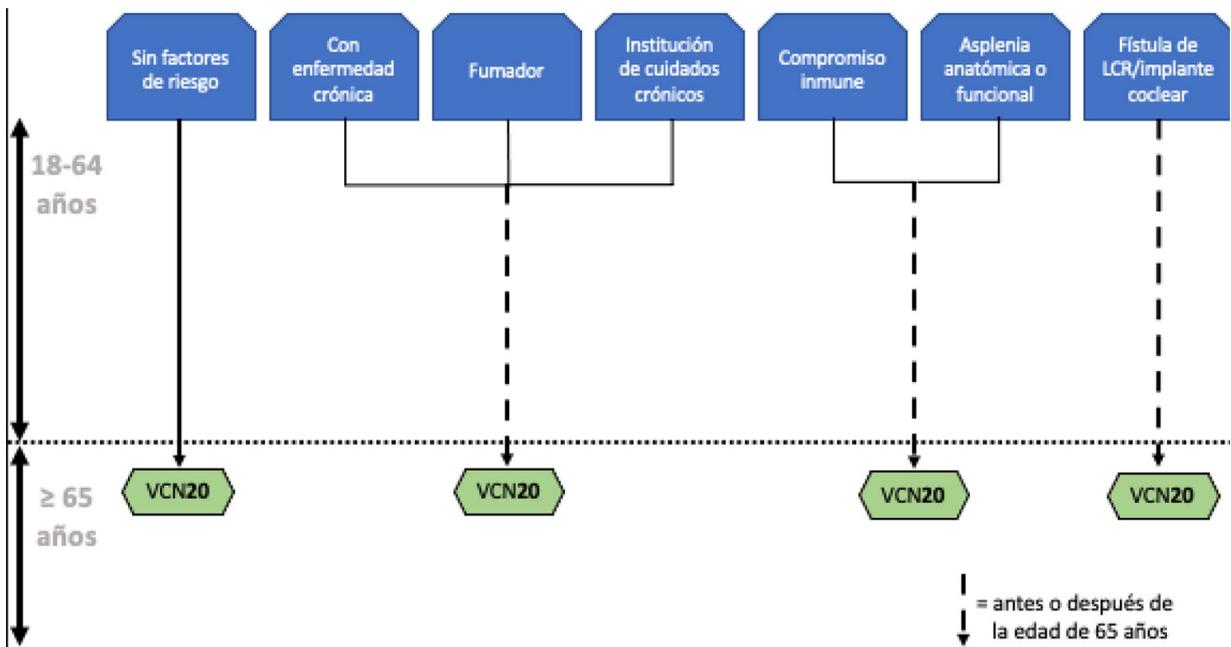
La vacunación recomendada actualmente para neumococo en adultos inmunocompetentes en Argentina es la administración secuencial de la vacuna PCV13 seguida a los 12 meses de la VPN23. La PPV23 requiere una segunda dosis luego de los 65 años de edad (siempre y cuando hayan transcurrido 5 años luego de la primera dosis). En aquellos pacientes inmunocomprometidos, la administración secuencial de PCV13 debe estar seguida por al menos 8 semanas de la PPV23.<sup>28</sup> En circunstancias especiales (esplenectomizados o portadores de anemia drepanocítica o que tienen fístula de líquido cefalorraquídeo), se recomienda administrar una segunda dosis de PPV23 a los 5 años de la primera y, en estos casos, eventualmente, una tercera dosis luego de los 65 años de edad<sup>36</sup> (Figura 2). La vacunación usando la vacuna 20-valente sugiere un esquema muy simple, como el que se muestra en la Figura 3.

## VACUNAS COVID-19

En noviembre de 2019 se reportó la aparición en China de un nuevo coronavirus de origen animal capaz de causar infección respiratoria grave, que la OMS declaró como pandemia en marzo de 2020. A principios de ese año, se logró la secuenciación del virus, que permitió la rápida producción de vacunas basadas en vectores virales y en plataformas de ARN mensajero. Estas vacunas han demostrado



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



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

ser altamente efectivas contra formas graves de la enfermedad en ensayos clínicos y de vida real, y tanto en adultos como en población gestante, pediátrica y adolescente.<sup>3, 37</sup> Se estima que las vacunas evitaron la muerte de diecinueve millones de personas en el primer año de su utilización.<sup>38</sup> Los esquemas completos de vacunación confieren protección de entre el 88% y el 55% según la variante de interés y alcanzan la mayor efectividad para la variante alfa y la menor para ómicron.<sup>39</sup> En nuestro país, la campaña de vacunación con las vacunas inicialmente disponibles (Sputnik V, ChadOx1 y BBIBP-CorV) se asoció a disminuciones significativas de infección y mortalidad.<sup>40, 41</sup> Al introducirse las vacunas basadas en ARNm en niños y adolescentes también se obtuvo un beneficio mensurable.<sup>42</sup> La evidencia relevada por revisiones sistemáticas sugiere que las vacunas basadas en plataforma ARNm se asocian a mayor protección contra enfermedad sintomática.<sup>43</sup> Según estudios observacionales se aprecia disminución del riesgo de aparición de síntomas del síndrome posinfección también conocido como *long COVID* entre personas vacunadas.<sup>44</sup> También se comprobó que los esquemas heterólogos conferían protección y se usó esa estrategia en algunos tramos de la campaña de vacunación.<sup>45</sup>

El virus ancestral fue reemplazado por nuevas variantes de mayor contagiosidad. En noviembre de 2021, se identificó la variante ómicron ante la cual las vacunas inicialmente desarrolladas exhibían menos capacidad neutralizante y ante la cual la inmunidad decae más rápidamente.<sup>46</sup> La aplicación de dosis de refuerzo, demostró efectividad adicional de una tercera dosis comparada con el esquema inicial y de una cuarta dosis contra la tercera, principalmente en población mayor de 60 años.<sup>47, 48</sup> Se aprecian reducciones de la efectividad contra infecciones del 47% a los 280 d, con una efectividad del 75% a los 112 d para prevenir internaciones y muerte.<sup>49</sup> Según el registro federal de vacunación, en Argentina en mayo de 2023 9 314 083 personas de 50 años o más no habían recibido una dosis de refuerzo en los últimos 6 meses.<sup>50</sup>

A principios de 2022, se introdujeron vacunas bivalentes orientadas simultáneamente contra la variante ancestral y la nueva subvariante.<sup>51, 52</sup> Estas vacunas han sido adoptadas como el estándar, no obstante la evidencia muestra que los títulos de anticuerpos neutralizantes que inducen son similares a los de las vacunas monovalentes.<sup>53</sup>

En estudios observacionales, se ha verificado que la administración de refuerzos bivalentes aportó una efectividad adicional a las dosis del esquema inicial que fue del 50% para personas entre 50 y 64 años que habían recibido dos dosis previamente. En contraste, la efectividad adicional fue del 22% para mayores de 65 que habían recibido más de dos dosis.<sup>54</sup> La explicación de esta menor efectividad comparativa de las vacunas bivalentes sería el *imprinting*, fenómeno por el que la respuesta inmunológica se configura principalmente contra los antígenos de las variantes originales que las primeras vacunas presentaron sin lograrse una respuesta igual de eficiente al presentarse posteriormente otros antígenos.<sup>55</sup>

La evidencia disponible muestra que la inmunidad más robusta se alcanza cuando se combinan la inmunidad adquirida por vacunación y la natural por infección, situación muy frecuente al considerar la alta prevalencia de infección en las comunidades.<sup>56</sup> Las recomendaciones vigentes del MSAL al momento de la escritura de este documento establecen que quienes se encuentren dentro de grupos con alto riesgo de desarrollar formas graves de enfermedad (personas de 50 años o mayores, personas con inmunocompromiso y personas gestantes) reciban una dosis de refuerzo contra COVID-19 si han transcurrido seis meses desde la última dosis aplicada, independientemente de la cantidad de refuerzos recibidos previamente y respetando el intervalo mínimo de al menos cuatro meses desde la última dosis. Las personas menores de 50 años con comorbilidades (enfermedades crónicas y obesidad) y las personas con mayor riesgo de exposición (personal de salud) y función estratégica se incluyen en el grupo de “riesgo medio” de experimentar enfermedad grave o muerte por infección por COVID-19. La recomendación para este grupo es que reciban un nuevo refuerzo a los seis meses de la última dosis aplicada y, posteriormente, un refuerzo anual.

Las personas consideradas con bajo riesgo de complicaciones (menores de 50 años sin comorbilidades) tienen disponible la vacunación de refuerzo contra la COVID-19 y se recomienda que su aplicación sea anual.<sup>50</sup>

Los efectos adversos de la vacunación más frecuentes son reacciones locales leves.<sup>57</sup> Los efectos adversos más preocupantes reportados han sido la aparición de trombosis (principalmente asociado con la vacuna ChadOx1) y la de miocarditis (vin-

culados con las vacunas de plataforma ARNm). Si bien se verifican aumentos modestos de riesgo de eventos hematológicos y vasculares tras la vacunación, este riesgo es mucho mayor y prolongado para la infección por el virus.<sup>58, 59</sup> Las miocarditis son eventos muy raros que se registran en 1,08 casos por cada 100 000 personas vacunadas, y son graves en uno de cada 5 eventos.<sup>60</sup> También, en este caso, es más frecuente la miocarditis por la infección por SARS-CoV-2 que por la vacunación, por lo que la relación riesgo/beneficio resulta altamente favorable a la vacunación.<sup>61</sup>

### VACUNAS CONTRA *PERTUSSIS*

La tos ferina o convulsa, o también llamada «coqueluche», es causada por la bacteria *Bordetella pertussis*. La enfermedad clásica respiratoria se caracteriza por tres fases: catarral, paroxística y de convalecencia.<sup>62</sup> Durante la fase catarral, las personas infectadas experimentan coriza (inflamación de las membranas mucosas de las cavidades nasales), tos ocasional leve y fiebre baja. La fase paroxística se caracteriza por tos espasmódica, vómitos luego de la tos y sibilancias inspiratorias. Los síntomas mejoran lentamente durante la fase de convalecencia, que generalmente dura de 7 d a 10 d, pero puede durar meses. Los factores que afectan la presentación clínica de la tos ferina incluyen la edad, el nivel de inmunidad, el historial de vacunación y el uso de antibióticos al comienzo de la enfermedad.<sup>63</sup>

El MSAL recomienda la vacunación conjunta contra *pertussis*, tétanos, difteria, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B para bebés y niños pequeños, a través de una serie de cuatro dosis de vacuna quintuple o pentavalente donde están incluidos los toxoides diftéricos, tetánico y *pertussis* acelular (en Argentina, se dispone del componente celular). Se continúa con una dosis de DTP (triple bacteriana celular) al ingreso escolar (5 años de edad).<sup>5</sup> Luego también el ACIP recomienda continuar con una dosis de refuerzo a los 11 años de la vacuna dTpa (vacuna triple bacteriana acelular con toxoide diftérico reducido, toxoide tetánico y *pertussis* acelular). A los adultos de 19 a 64 años que nunca hayan recibido la vacuna dTpa también se les recomienda recibir una dosis de refuerzo. Durante el embarazo, se aconseja que las mujeres reciban una dosis de dTpa después de la semana 20, preferentemente entre las semanas 27 y 36

sin importar si ya han recibido previamente esta vacuna. Después de recibir la vacuna dTpa, se sugiere que los adolescentes y adultos reciban una dosis de refuerzo de la vacuna Td (toxoides tetánico y diftérico) cada 10 años para garantizar una protección continua contra el tétanos y la difteria y reducir la transmisión de esta última.<sup>5, 64</sup>

Recientemente, las guías GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) recomiendan la vacunación con dTpa a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que no fueron vacunadas en la adolescencia.<sup>65</sup>

### VACUNA CONTRA HERPES ZÓSTER

El herpes zóster (HZ) es una enfermedad neurocutánea producida por la reactivación de la infección primaria por el virus de la varicela-zóster (VZV). Esto tiene como resultado la varicela, que continúa con la residencia de por vida del genoma VZV en la raíz dorsal o nervio craneal de los ganglios.<sup>66</sup> La incidencia y gravedad del HZ aumentan con la edad. Más del 90% de los pacientes mayores de 50 años en todo el mundo han sido infectados con VZV y, por ende, están en riesgo de desarrollar HZ, con una incidencia de aproximadamente de entre 2 y 4,6 personas por cada 1000 al año.<sup>67-70</sup> La incidencia aumenta significativamente en adultos mayores de 80 años y llega a valores entre 10 y 12,8 casos por cada 1000 personas-año.<sup>71</sup> Ello implica que una de cada tres personas entre 50 y 90 años sufrirá algún episodio de HZ.<sup>72</sup> La inmunidad al HZ, que se adquiere por primera vez de manera innata (primoinfección) en niños y adultos jóvenes cuando adquieren varicela, puede mantenerse en forma intrínseca o a través de refuerzo extrínseco. La forma intrínseca es en respuesta subclínica a la reactivación de VZV y el refuerzo extrínseco se da de forma asintomática por exposición al VZV en la comunidad.<sup>72, 79</sup> El riesgo de HZ aumenta en personas de 50 años o más debido a los efectos de la inmunosenescencia (envejecimiento celular) o, a cualquier edad, por inmunosupresión debido a diversas enfermedades, como el VIH, diabetes *mellitus*, EPOC, insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, entre otras; o por tratamientos inmunosupresores, como los tratamientos quimioterápicos en la población oncológica, trasplantes, enfermedades reumatológicas o enfermedades del intersticio pulmonar.<sup>70</sup> El HZ se produce cuando la inmunidad mediada por células

específicas de VZV no logra contener la reactivación viral, presumiblemente, por caer por debajo de un umbral de protección aún no definido, y el VZV reactivado continúa propagándose.<sup>73,74</sup> El HZ presenta múltiples complicaciones; la neuralgia posherpética (10%-15%) es la más frecuente. Se caracteriza por dolor crónico radicular que puede prolongarse hasta más de 3 meses después de la erupción vesicular del HZ y llegar a ser discapacitante y muy difícil de tratar. Los dolores crónicos de la neuralgia posherpética pueden afectar entre el 5% y el 30% de las personas que desarrollan HZ, aunque es más frecuente en las personas de mayor edad, especialmente a partir de los 60 años.<sup>70,75</sup> Si afecta la región ocular, especialmente posterior a un HZ oftálmico, puede complicarse con queratitis, conjuntivitis e, incluso, glaucoma, que pueden cicatrizar y dejar lesiones graves como distintos grados de ceguera. En pacientes con inmunosupresión grave puede haber complicaciones graves y de alta mortalidad, como el HZ diseminado, mielitis, encefalitis o parálisis de nervios craneales.<sup>76</sup> En la versión anterior del documento, se recomendó la vacuna a virus vivo atenuado contra el HZ que contiene la cepa Oka VZV. Esta vacuna está autorizada para su uso en adultos de 50 años de edad en adelante. En la bibliografía médica, esta vacuna ha demostrado una eficacia del 51,3% en la prevención del HZ y un 66,5% de eficacia en la reducción de la neuralgia posherpética en personas de 60 años o más. Sin embargo, se ha observado que su eficacia disminuye con la edad, pasando de un 69,8% en adultos de entre 50 y 59 años a un 37,6% en aquellos de 70 años o más. Además, está contraindicada en personas con inmunosupresión, ya que las vacunas vivas atenuadas podrían causar enfermedades en esta población.<sup>77</sup> En 2015, se introdujo una nueva recomendación y, en 2017, la FDA votó en forma unánime para recomendar una nueva vacuna recombinante que contiene como antígeno, una glicoproteína llamada “gE” (fragmento del VZV) más un adyuvante para despertar la respuesta inmune llamada “AS 01B”. Dos dosis separadas por 2-6 meses tienen una eficacia del 97,2% en reducir el riesgo de HZ en adultos de 50 años o más.<sup>75,77</sup> Se ha estudiado la duración de su eficacia con el paso de los años, que mantiene un 87,9% para prevención de HZ luego de 4 años de haber recibido dos dosis.<sup>71</sup> Muchos asmáticos y casi la totalidad de los pacientes con EPOC, fibrosis pulmonar idiopática y otras afecciones pulmonares

crónicas tienen más de 50 años de edad, que es la edad a partir de la cual se recomienda el uso de esta vacuna.<sup>1</sup> Ya que es habitual que en los adultos no exista una cultura acerca de la vigilancia de cumplimiento con las vacunas indicadas, el neumonólogo puede considerarse uno de los agentes de salud que mejor podría en su práctica recomendar esta vacuna dentro de las medidas de prevención en salud a sus pacientes, lo que influye positivamente en las actitudes y creencias de sus pacientes.<sup>78</sup>

## VACUNA CONTRA VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO

El virus sincicial respiratorio es una causa frecuente de infecciones del tracto respiratorio, que puede causar enfermedad grave y se presenta frecuentemente en lactantes y adultos mayores. Durante el invierno, se estiman entre 700 000 y dos millones de casos de VSR. En los Estados Unidos, las infecciones por VSR en adultos mayores representan aproximadamente 177 000 hospitalizaciones y 14 000 muertes anuales.<sup>79</sup> En Argentina, hay aproximadamente 7 000 000 de adultos mayores de 65 años, un 0,2% de ellos va a padecer una infección grave por VSR, unos 14 000 pacientes en promedio.<sup>80</sup> Las neumonías, exacerbaciones de EPOC o asma son causa de internación en pacientes que adquieran una infección grave por VSR. Además, un 10% de estos pacientes van a fallecer como consecuencia de esta infección.<sup>81</sup> En muchos casos, los niños son la fuente de infecciones para los adultos mayores, mientras que, en otros casos, son los niños quienes se contagian a partir de los adultos mayores. Recientemente, la FDA aprobó una vacuna contra el VSR para adultos. La eficacia de esta vacuna fue del 94,1% (intervalo de confianza del 95%, 62,4 a 99,9) frente a la enfermedad grave (neumonía) y del 71,7% (IC del 95%, 56,2 a 82,3) frente al VSR que produce reagudización de enfermedad respiratoria relacionada.<sup>82</sup> En Argentina, esta vacuna aún no ha sido presentada ante la ANMAT y, por ende, no se encuentra disponible aún.

## RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN EN EL ADULTO POR EL NEUMONÓLOGO

Las vacunas son importantes para prevenir enfermedades y sus complicaciones a lo largo de la

vida. Sin embargo, la cobertura de vacunación en adultos es baja en general y está lejos de alcanzar las metas establecidas. Entre las vacunas recomendadas para adultos, se destacan aquellas contra la influenza y el neumococo, que buscan prevenir complicaciones respiratorias. En pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, como EPOC, asma y bronquitis crónica, estas vacunas son especialmente importantes. Este comité propone que, además de las indicaciones específicas del calendario de vacunación, se sigan las recomendaciones del Ministerio de Salud y otros organismos para simplificar las indicaciones de vacunación en adultos según las distintas edades, siempre tratando de ampliar dichas indicaciones, pero nunca acortándolas.

## INDICACIONES DE VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

### Asma bronquial

El asma es una enfermedad crónica de las vías respiratorias caracterizada por una inflamación persistente en la que diferentes tipos de células juegan un papel importante. Esta inflamación causa síntomas en personas sensibles, asociados con una obstrucción variable pero generalizada del flujo de aire, que puede revertirse espontáneamente o con tratamiento. Además, la inflamación también aumenta la hiperreactividad bronquial ante diversos estímulos.<sup>83</sup> Todos los pacientes asmáticos se encuentran comprendidos entre las enfermedades pulmonares crónicas, reconocidas entre las indicaciones de VAG anual y COVID-19 según los lineamientos dispuestos por MSAL y la Global Initiative for Asthma (GINA) 2022 (9, 79). El CDC a través de la agenda de inmunización 2030 (Healthy People 2030) plantea como principales objetivos reducir la morbilidad y mortalidad de enfermedades prevenibles mediante la vacunación y, para ello, garantizar el acceso a vacunas nuevas y existentes a toda la población. La inmunización es una historia de éxito para la salud a nivel mundial. Desde 2010, más de 116 países han introducido vacunas que no utilizaban anteriormente, alguna de ellas dirigidas contra afecciones mortíferas, como la NAC.<sup>84</sup> En una revisión sistemática realizada por Boikos et al., se encontró una asociación positiva entre el asma y la ENI. Este hallazgo respalda la inclusión del asma como una enfermedad de alto riesgo que requiere la administración de inmuni-

zación contra el neumococo.<sup>85</sup> Por lo anteriormente citado, documentos de consenso de expertos, la guía española de manejo del asma (GEMA 5.3) y el CDC se recomienda la administración de VAN en pacientes con asma.<sup>86, 87</sup>

### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Es una enfermedad heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (tos, disnea, producción de esputo o exacerbaciones) debidos a anormalidades de las vías aéreas o los alvéolos que causan obstrucción de las vías aéreas.<sup>65</sup> Las exacerbaciones son principalmente causadas por infecciones virales que pueden sobreinfectarse con bacterias y originan un aumento de la inflamación que provoca síntomas e impacta en la calidad de vida y la sobrevida. Las personas con EPOC tienen más frecuentemente NAC y la EPOC se asocia a menor sobrevida tras un episodio de NAC.<sup>88</sup> La EPOC es la enfermedad pulmonar crónica por excelencia reconocida entre las indicaciones de VAG anual y VAN en los lineamientos técnicos de la Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles y del Ministerio de Salud y Género de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.<sup>89</sup> Las VAG y VAN se recomiendan con distintos niveles de evidencia en las guías GOLD, en la guía española GesEPOC y en la guía nacional de diagnóstico y tratamiento de la EPOC del MSAL.<sup>90, 91</sup> La VAG con virus inactivados parece reducir la frecuencia de exacerbaciones y de enfermedad grave que requiere internaciones.<sup>92, 93</sup> Es también efectiva para disminuir el número de infecciones por influenza en un 40% y podría asociarse con menor riesgo de eventos cardíacos isquémicos.<sup>94, 95</sup> En términos de eficacia, los resultados de una evaluación de la evidencia indican que la probabilidad de no adquirir infecciones respiratorias agudas relacionadas con influenza en sujetos vacunados con VAG (trivalente, virus fragmentado e inactivado) es del 76%. En los pacientes con EPOC leve, moderado o grave, la efectividad de la vacuna fue del 84%, 45% y 85%, respectivamente.<sup>96</sup> La evidencia de las revisiones sistemáticas no ha demostrado efecto de la VAG en la mortalidad, el número de internaciones por enfermedad tipo influenza o la necesidad de ventilación mecánica.<sup>92, 96</sup> Las guías antes mencionadas coinciden en recomendar la VAN por ser una de las comorbilidades incluidas en la indicación emitida por los CDC. Una revisión sistemática de la colaboración Cochrane encontró que la VAN

reduce la incidencia de NAC y de exacerbaciones en pacientes con EPOC.<sup>97</sup> Asimismo encontraron que la vacunación reduce el riesgo de NAC y de exacerbaciones de EPOC sin impactar en el riesgo de neumonía neumocócica confirmada.<sup>97, 98</sup> Con respecto a la seguridad, los efectos adversos locales y sistémicos reportados son leves.<sup>92, 97, 98</sup>

### **Tabaquismo**

Existe evidencia de estudios poblacionales de mayor riesgo de enfermedad tipo influenza (ETI) entre fumadores. Una encuesta realizada en 5943 sujetos en Gran Bretaña encontró que el tabaco era uno de los seis factores asociados a ETI en el análisis multivariable.<sup>99</sup> El consumo de tabaco es, independientemente de la edad, la presencia de comorbilidades y el estado inmunitario, indicación formal de vacunación VAG y VAN, aunque no existan otros factores de riesgo.<sup>29, 100, 101</sup>

### **Otras enfermedades pulmonares crónicas**

Las exacerbaciones agudas de enfermedades pulmonares crónicas suelen estar asociadas con patógenos virales y bacterianos. Estas exacerbaciones contribuyen al deterioro de la función pulmonar, a una mala calidad de vida y generan una carga adicional para individuos, familias, comunidades y el sector de la salud. Por lo tanto, prevenir las exacerbaciones es importante en el manejo clínico. Existen varias vacunas que ofrecen protección contra patógenos respiratorios (*Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, influenza, VSR y SARS-CoV-2) que pueden desencadenar exacerbaciones, pero la evidencia que respalda su efectividad en la prevención de exacerbaciones de enfermedades pulmonares crónicas es limitada.<sup>102</sup> La mayoría de las investigaciones se enfocan en otras enfermedades pulmonares crónicas, como la EPOC, el asma y la fibrosis quística. Las bronquiectasias reciben menos atención en comparación con otras enfermedades respiratorias crónicas en niños y adultos. El papel de las vacunas existentes dirigidas a los patógenos asociados con la enfermedad no ha sido suficientemente estudiado y la evidencia de beneficio es limitada.<sup>103</sup> A pesar de esto, debido al riesgo de complicaciones, como neumonía grave, ENI y hospitalización por influenza, se recomienda que los niños y adultos con BQT reciban las vacunas de acuerdo con el programa nacional de inmunización para grupos de alto riesgo.<sup>5</sup> También es importante considerar

el papel de la inmunización materna durante el embarazo, ya que las infecciones respiratorias graves en la primera infancia están asociadas con el desarrollo de bronquiectasias.

## **RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN PARA EL NEUMONÓLOGO**

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

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

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

### **Mujeres que estén cursando un embarazo:**

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

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

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

realizado vacunación con vacuna acelular contra *pertussis*. Pueden recibir VAC esquema inicial con refuerzos cada 6 meses.

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

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

### Adultos de entre 50 y 65 años, sanos:

Solo tienen indicado en el calendario la aplicación de la vacuna doble dT cada 10 años a lo largo de la vida. Se recomienda que alguna de las dosis de dicha vacuna sea realizada con la vacuna dTpa. Los mayores de 50 años sanos tienen indicación de vacunación contra HZ. La vacuna recombinante se aplica en 2 dosis separadas por entre 2 y 6 meses.

### Mayores de 65 años, con comorbilidades o sin estas:

VAG anual, preferentemente tetravalente o trivalente adyuvantada y VAN según el esquema presente en la Figura 2. Vacuna dT cada 10 años. Se

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

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

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

La Tabla 1 recoge un resumen de las recomendaciones.

## CONCLUSIONES

Las enfermedades respiratorias crónicas son un problema de salud creciente, especialmente en lo relacionado con el consumo de tabaco y el envejecimiento de la población asociado a la constante actualización en las inmunizaciones y profilaxis

**TABLA 1.** Resumen de recomendaciones de vacunación para el neumonólogo

Población	VAG	VAN	dT	dTpa	VAC	VAH
18-64 años sin enfermedad pulmonar ni otras comorbilidades* ni contacto cercano con personas de riesgo si contraen influenza	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	
18-64 años con comorbilidades*, tabaquismo o contacto cercano con personas de riesgo si contraen influenza	X	X	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>5</sup>	
Embarazadas	X			X <sup>6</sup>		
50-64 años sanos						X <sup>7</sup>
≥65 años con comorbilidades o sin estas*	X	X	X <sup>2</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>7</sup>
Internación en terapia intensiva por enfermedad respiratoria o cardíaca	X	X	X <sup>2</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	

**Referencias:** VAG: Vacuna antigripal anual; VAN: Vacuna antineumocócica; dT: Refuerzo difteria-tétanos; VAG: Refuerzo difteria-tétanos, pertussis acelular; VAC: Vacuna anti-COVID-19; VAH: Vacuna antiherpes zóster.

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

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

en todos los individuos con factores de riesgo y sin estos. Esto se convierte en una paradoja derivada de los avances en la atención médica durante las últimas décadas.

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

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

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

#### Conflictos de interés

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

#### Financiación del Documento

Son auspiciantes de este documento los laboratorios SANOFI, Pasteur y SEQUIRUS.

## BIBLIOGRAFÍA

- Luna CM, Rizzo O, Monteverde A, et al. Recomendaciones de vacunación en adultos con enfermedades respiratorias. Documento de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria para los neumonólogos. *Rev Am Med Resp*. 2015;4:314-24.
- Roser M, Ortiz-Ospina E, Ritchie H. Life Expectancy. Our World in Data [Internet]. 2013 May 23 [cited 2023 Jun 5]; <https://ourworldindata.org/life-expectancy>
- Shi T, Robertson C, Sheikh A. Effectiveness and safety of coronavirus disease 2019 vaccines. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2023;29(3):138-42. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP0000000000000948>
- Luna CM. Impact of vaccination on the epidemiology and prognosis of pneumonia. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2022;35(Suppl 1):104-10. <http://dx.doi.org/10.37201/req/s01.22.2022>
- Ministerio de Salud de la Nación, Argentina. Calendario Nacional de Vacunación [Internet]. [cited 11 de junio de 2023]. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/calendario-nacional-de-vacunacion-2022>.
- Theilacker C, Sprenger R, Leverkus F, Walker J, Häckl D, von Eiff C, et al. Population-based incidence and mortality of community-acquired pneumonia in Germany. *PLoS One* [Internet]. 2021;16:e0253118. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0253118>
- Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373:415-27. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>
- Vaccination coverage among adults in the United States, national health interview survey, 2019-2020. Centers for Disease Control and Prevention
- COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet* [Internet]. 2022;399:1513-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3)
- Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Guía Rápida Vacunación Antigripal. Ministerio de Salud de Argentina; 2023.
- Talledo M, Zumaeta K. Los virus Influenza y la nueva pandemia A/H1N1. *Rev Peru Biol* [Internet]. 2009;16:227-38. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-99332009000200018&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-99332009000200018&script=sci_arttext)
- Carascal MB, Pavon RDN, Rivera WL. Recent Progress in Recombinant Influenza Vaccine Development Toward Heterosubtypic Immune Response. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13:878943. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.878943>
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older [Internet]. U. S. Department of Health and Human Services; 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>
- A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1980;58:585-91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6969132>
- Scheduler EV. Vaccine schedules in all countries in the European Union. May 27] <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu>. 2020;
- Robertson CA, Díaz Granados CA, Decker MD, Chit A, Mercer M, Greenberg DP. Fluzone® High-Dose Influenza Vaccine. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2016;15:1495-505. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2016.1254044>
- Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Larsen CS, et al. Feasibility of randomizing Danish citizens aged 65-79 years to high-dose quadrivalent influenza vaccine vs. standard-dose quadrivalent influenza vaccine in a pragmatic registry-based setting: rationale and design of the DANFLU-1 Trial. Pilot Feasibility Stud [Internet]. 2022;8:87. <http://dx.doi.org/10.1186/s40814-022-01044-w>
- Kim EH, Kwon HI, Park SJ, Kim YI, Si YJ, Lee IW, et al. Generation of a High-Growth Influenza Vaccine Strain in MDCK Cells for Vaccine Preparedness. *J Microbiol*

- Biotechnol [Internet]. 2018;28:997-1006. <http://dx.doi.org/10.4014/jmb.1712.12007>
19. Gresset-Bourgeois V, Leventhal PS, Pepin S, Hollingsworth R, Kazek-Duret MP, De Bruijn I, et al. Quadrivalent inactivated influenza vaccine (Vaxigrip Tetra™). *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2018;17:1-11. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2018.1407650>
  20. Liu X, Park J, Xia S, et al. Immunological non-inferiority and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine versus two trivalent inactivated influenza vaccines in China: Results from two studies. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2022;18:2132798. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2022.2132798>
  21. Varkey JB, Varkey AB, Varkey B. Prophylactic vaccinations in chronic obstructive pulmonary disease: current status. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2009;15:90-9. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283218356>
  22. Gentile A, Paget J, Bellei N, Torres JP, et al. Influenza in Latin America: A report from the Global Influenza Initiative (GII). *Vaccine* [Internet]. 2019;37:2670-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.03.081>
  23. Hirve S, Newman LP, Paget J, et al. Influenza Seasonality in the Tropics and Subtropics - When to Vaccinate? *PLoS One* [Internet]. 2016;11:e0153003. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0153003>
  24. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Seasonal Flu Vaccine Effectiveness Studies [Internet]. [cited 11 de junio de 2023]. <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/effectiveness-studies.htm>
  25. Thompson MG, Piersie N, Sue Huang Q, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated intensive care admissions and attenuating severe disease among adults in New Zealand 2012-2015. *Vaccine* [Internet]. 2018;36:5916-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.028>
  26. Ferdinands JM, Thompson MG, Blanton L, Spencer S, Grant L, Fry AM. Does influenza vaccination attenuate the severity of breakthrough infections? A narrative review and recommendations for further research. *Vaccine* [Internet]. 2021;39:3678-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.011>
  27. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017;65:1736-44. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix549>
  28. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Vacunación contra Neumococo. Lineamientos Técnicos. Manual del Vacunador. Ministerio de Salud de Argentina; 2018.
  29. Jiménez Ruiz CA, Buljubasich D, Sansores R, et al. Documento de consenso SEPAR-ALAT sobre vacunación antineumocócica en fumadores. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2015;51:350-4. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289614004888>
  30. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* [Internet]. 2013;31:3585-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.010>
  31. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2014;63:822-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25233284>
  32. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372:1114-25. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1408544>
  33. Dunne EM, Cilloniz C, von Mollendorf C, et al. Pneumococcal Vaccination in Adults: What Can We Learn From Observational Studies That Evaluated PCV13 and PPV23 Effectiveness in the Same Population? *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2023;59:157-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2022.12.015>
  34. Vaccines for Pneumococcal [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 4]. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/index.html>
  35. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022;75:390-8. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab990>
  36. Comisión Nacional de Inmunizaciones. Lineamientos técnicos para la vacunación de personas inmunodeprimidas (huéspedes especiales). Ministerio de Salud de Argentina; 2014.
  37. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022;114:252-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.009>
  38. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022;22:1293-302. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6)
  39. Zeng B, Gao L, Zhou Q, Yu K, Sun F. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. 2022;20:200. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-022-02397-y>
  40. Macchia A, Ferrante D, Angeleri P, et al. Evaluation of a COVID-19 Vaccine Campaign and SARS-CoV-2 Infection and Mortality Among Adults Aged 60 Years and Older in a Middle-Income Country. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021;4:e2130800. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30800>
  41. Rearte A, Castelli JM, Rearte R, et al. Effectiveness of rAd26-rAd5, ChAdOx1 nCoV-19, and BBIBP-CorV vaccines for risk of infection with SARS-CoV-2 and death due to COVID-19 in people older than 60 years in Argentina: a test-negative, case-control, and retrospective longitudinal study. *Lancet* [Internet]. 2022;399:1254-64. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00011-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00011-3)
  42. González S, Olszevicki S, Gaiano A, et al. Effectiveness of BBIBP-CorV, BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines against hospitalisations among children and adolescents during the Omicron outbreak in Argentina: A retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health-Americas* [Internet]. 2022;13:100316. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667193X22001338>
  43. Rothschild V, Hirsh-Racah B, Miskin I, Muszkat M, Matok I. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines:

- a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11:22777. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-02321-z>
44. Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ* [Internet]. 2022;377:e069676. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-069676>
  45. Janssen C, Cacanado M, Ninove L, et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous and homologous mRNA-1273 and BNT162b2 vaccination: A multicenter non-inferiority randomized trial. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2022;48:101444. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101444>
  46. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* [Internet]. 2021;27:1205-11. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>
  47. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;385:1393-400. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2114255>
  48. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;386:1603-14. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2201688>
  49. Wu N, Joyal-Desmarais K, Ribeiro PA, et al. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2023;11:439-52. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00015-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00015-2)
  50. Salud actualiza las recomendaciones para la vacunación de refuerzo contra COVID-19 y fomenta su aplicación para mantener una protección adecuada [Internet]. Argentina. gob.ar. 2023 [cited 2023 Jun 2]. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-actualiza-las-recomendaciones-para-la-vacunacion-de-refuerzo-contra-covid-19-y>
  51. Chalkias S, Harper C, Vrbycky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;387:1279-91. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2208343>
  52. Office of the Commissioner. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna, Pfizer-BioNTech Bivalent COVID-19 Vaccines for Use as a Booster Dose [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; [cited 2023 Jun 9]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines-use>
  53. Collier AY, Miller J, Hachmann NP. Immunogenicity of BA. 5 Bivalent mRNA Vaccine Boosters. *New England Journal of ...* [Internet]. 2023; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2213948>
  54. Link-Gelles R, Ciesla AA, Fleming-Dutra KE, et al. Effectiveness of bivalent mRNA vaccines in preventing symptomatic SARS-CoV-2 infection - Increasing Community Access to testing program, United States, September-November 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022;71:1526-30. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7148e1.htm?s>
  55. Blankson JN. Bivalent COVID-19 Vaccines: Can the Original Antigenic Sin Be Forgiven? *J Infect Dis* [Internet]. 2023;227:1221-3. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiad073>
  56. Stein C, Nassereldine H, Sorensen RJ, et al. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2023;401:833-42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02465-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02465-5)
  57. Kouhpayeh H, Ansari H. Adverse events following COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2022;109:108906. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108906>
  58. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ* [Internet]. 2021;374:n1931. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1931>
  59. Kerr S, Joy M, Torabi F, et al. First dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccinations and cerebral venous sinus thrombosis: A pooled self-controlled case series study of 11.6 million individuals in England, Scotland, and Wales. *PLoS Med* [Internet]. 2022;19:e1003927. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003927>
  60. Cho JY, Kim KH, Lee N, et al. COVID-19 vaccination-related myocarditis: a Korean nationwide study. *Eur Heart J* [Internet]. 2023 Jun 2; <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad339>
  61. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* [Internet]. 2022;28:410-22. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01630-0>
  62. Cherry JD. Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of pertussis in adults. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1999;28 Suppl 2:S112-7. <http://dx.doi.org/10.1086/515058>
  63. Edwards KM, Decker MD. Acellular pertussis vaccines for infants. *N Engl J Med* [Internet]. *Mass Medical Soc.* 1996;334:391-2. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199602083340609>
  64. Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2018;67:1-44. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6702a1>
  65. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 Report. GOLD; 2023. Report No.: Version 1.3.
  66. Hope-Simpson RE. The Nature of Herpes Zoster: A Long Term Study and a New Hypothesis. *Proc R Soc Med* [Internet]. 1965;58:9-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14267505>
  67. Kim JH, Díaz-Decaro J, Jiang N, Hwang SJ, Choo EJ, Co M, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine is efficacious and safe in Asian adults  $\geq 50$  years of age: a sub-cohort analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2021;17:2050-7. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1859321>
  68. Johnson BH, Palmer L, Gatwood J, Lenhart G, Kawai K, Acosta CJ. Annual incidence rates of herpes zoster among an immunocompetent population in the United States. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015;15:502. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1262-8>
  69. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW.

- Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013;13:170. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-170>
70. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2008;57(RR-5):1-30; quiz CE2-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528318>
  71. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375:1019-32. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603800>
  72. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J, Orrico-Sánchez A. Herpes zoster risk and burden of disease in immunocompromised populations: a population-based study using health system integrated databases, 2009-2014. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020;20:905. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-020-05648-6>
  73. Heineman TC, Cunningham A, Levin M. Understanding the immunology of Shingrix, a recombinant glycoprotein E adjuvanted herpes zoster vaccine. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2019;59:42-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2019.02.009>
  74. Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, Levin MJ, Oaklander AL, Griffiths PD. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol* [Internet]. 2010;48 Suppl 1(Suppl 1):S2-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S1386-6532\(10\)70002-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1386-6532(10)70002-0)
  75. Sampathkumar P, Drage LA, Martin DP. Herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2009;84:274-80. [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)61146-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(11)61146-4)
  76. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* [Internet]. 2014;4:e004833. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004833>
  77. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Díez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372:2087-96. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501184>
  78. Santibanez TA, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jewell IK, Bardella IJ. Physician attitudes and beliefs associated with patient pneumococcal polysaccharide vaccination status. *Ann Fam Med* [Internet]. 2004;2:41-8. <http://dx.doi.org/10.1370/afm.53>
  79. Branche AR, Saiman L, Walsh EE, Falsey AR, Jia H, Barrett A, et al. Change in functional status associated with respiratory syncytial virus infection in hospitalized older adults. *Influenza Other Respi Viruses* [Internet]. 2022;16:1151-60. <http://dx.doi.org/10.1111/irv.13043>
  80. Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. Ministerio de Salud de Argentina; 2019. Report No.: 477.
  81. CDC. Learn about Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [cited 2023 Jun 10]. <https://www.cdc.gov/rsv/index.html>
  82. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2023;388:595-608. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2209604>
  83. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2010;59:1102-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20814406>
  84. Centers for Disease and Prevention. Healthy People 2030 [Internet]. [cited 2023 Jun 9]. [https://www.cdc.gov/nchs/healthy\\_people/hp2030/hp2030.htm](https://www.cdc.gov/nchs/healthy_people/hp2030/hp2030.htm)
  85. Boikos C, Quach C. Risk of invasive pneumococcal disease in children and adults with asthma: a systematic review. *Vaccine* [Internet]. 2013;31:4820-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.07.079>
  86. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O. [Pneumococcal disease in adults: Risk levels and vaccine recommendations]. *Aten Primaria* [Internet]. 2017;49:111-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2016.06.007>
  87. Sánchez CA. GEMA 5.0: guía española para el manejo del asma [Internet]. 2020. [https://books.google.com/books/about/GEMA\\_5\\_0.html?hl=&id=emt\\_zwEACAAJ](https://books.google.com/books/about/GEMA_5_0.html?hl=&id=emt_zwEACAAJ)
  88. Adamuz J, Viasus D, Jiménez-Martínez E, et al. Incidence, timing and risk factors associated with 1-year mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. *J Infect* [Internet]. 2014;68:534-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.02.006>
  89. Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Manual del vacunador. Lineamientos Técnicos. Ministerio de Salud; 2022.
  90. Estrategia Nacional de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles. Guía de Práctica Clínica Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Ministerio de Salud de Argentina; 2016.
  91. Miravittles M, Calle M, Molina J, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Archivos de Bronconeumología* [Internet]. 2022;58:69-81. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289621001034>
  92. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018;6:CD002733. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002733.pub3>
  93. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* [Internet]. 2004;125:2011-20. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.6.2011>
  94. Martínez-Baz I, Casado I, Navascués A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and influenza vaccination effect in preventing outpatient and inpatient influenza cases. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12:4862. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-08952-0>
  95. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Iqbal U, Hsu YHE, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed* [Internet]. 2013;111:507-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.05.006>
  96. Sehatzadeh S. Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based review. *Ont Health Technol*

- Assess Ser [Internet]. 2012;12:1-64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23074431>
97. Walters JA, Tang JNQ, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;1:CD001390. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001390.pub4>
  98. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010;(11):CD001390. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001390.pub3>
  99. Adler AJ, Eames KTD, Funk S, Edmunds WJ. Incidence and risk factors for influenza-like-illness in the UK: online surveillance using Flusurvey. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014 May 1;14:232. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-232>
  100. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged  $\geq 65$  Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2019;68:1069-75. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6846a5>
  101. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022;71:109-17. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7104a1>
  102. O'Grady KAF, Chang AB, Grimwood K. Vaccines for children and adults with chronic lung disease: efficacy against acute exacerbations. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2014;8:43-55. <http://dx.doi.org/10.1586/17476348.2014.852960>
  103. O'Grady KAF, Cripps AW, Grimwood K. Paediatric and adult bronchiectasis: Vaccination in prevention and management. *Respirology* [Internet]. 2019;24:107-14. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.13446>