

Revista ACGG



VA
CU
NA

Consenso Colombiano de
Vacunación en personas mayores
Junio de 2023

Contenido

Siglas	4
1. Introducción	5
2. Justificación	7
3. Antecedentes	10
3.1. Generalidades de las vacunas en población adulta	12
3.1.1. Generalidades de la vacunación contra la influenza	12
3.1.2. Generalidades de la vacuna contra el neumococo	14
3.1.3. Generalidades de la vacunación contra la hepatitis B	16
3.1.4. Generalidades de la vacuna contra el herpes zóster	17
3.1.5. Generalidades de la vacuna contra el dengue	20
3.1.6. Generalidades de la vacuna contra la fiebre amarilla	22
3.1.7. Generalidades de las vacunas contra la difteria, la pertussis y el tétanos	22
3.1.8. Generalidades de la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola	23
3.1.9. Generalidades de la vacuna contra el SARS-CoV-2 (COVID-19)	24
3.1.10. Generalidades de la vacuna contra el meningococo	28
4. Objetivos del consenso	30
5. Alcance	30
6. Población objeto	30
7. Usuarios del consenso	30
8. Metodología	30
8.1. Revisión de la literatura	32
8.2. Metodología del consenso	34
9. Recomendaciones de vacunación en personas mayores	34
9.1. Recomendaciones de vacunación contra la influenza	34
9.1.1. Pregunta 1	35
9.1.2. Pregunta 2	39
9.1.3. Pregunta 3	44
9.1.4. Pregunta 4	46
9.2. Recomendaciones de vacunación contra el neumococo	48

9.2.1. Pregunta 1	48
9.2.2. Pregunta 2	54
9.3. Recomendaciones para la vacunación contra hepatitis B	56
9.3.1. Pregunta 1	56
9.3.2. Pregunta 2	58
9.3.3. Pregunta 3	60
9.4. Recomendaciones de vacunación contra el herpes zóster	62
9.4.1. Pregunta 1	62
9.4.2. Pregunta 2	62
9.4.3. Pregunta 3	67
9.4.4. Pregunta 4	68
9.5. Recomendaciones de vacunación contra el dengue	70
9.5.1. Pregunta 1	70
9.6. Recomendaciones de vacunación contra la fiebre amarilla en adultos	74
9.6.1. Pregunta 1	74
9.6.2. Pregunta 2	76
9.7. Recomendaciones de vacunación contra difteria, tétanos y tos ferina	78
9.7.1. Pregunta 1	78
9.7.2. Pregunta 2	78
9.7.3. Pregunta 3	84
9.8. Recomendaciones de vacunación contra la COVID-19	85
9.8.1. Pregunta 1	85
9.9. Recomendaciones de vacunación con triple viral	91
9.9.1. Pregunta 1	91
9.10. Recomendaciones de vacunación contra el meningococo	94
9.10.1. Pregunta 1	94
Conclusiones del consenso	95
Referencias	95
Anexos	127
Informes de las votaciones del consenso	127
Responsabilidad ética de los integrantes del consenso	128
Financiación	129
Actualización	129

Siglas

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices

DPT: Difteria, Tétanos y Tos ferina

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva

GMT: Título medio geométrico (Geometric Mean Titer)

HA: Hepatitis A

HB: Hepatitis B

HZ: Herpes zóster

MA: Metaanálisis

MCV: Vacunas glicoconjugadas

NACI: National Advisory Committee on Immunization

PCV: Vacuna conjugada antineumocócica (Pneumococcal Conjugate Vaccine)

PPSV: Vacuna neumocócica polisacárida (Pneumococcal Polysaccharide Vaccine)

RSL: Revisión sistemática de la literatura

RZV: Vacuna recombinante contra el Herpes zóster

ZVL: Vacuna viva atenuada contra el Herpes zóster

Td: Tétanos y difteria

TV: Triple Viral

Introducción

Como presidente de la Asociación Colombiana de Gerontología y Geriátrica, tengo el honor de liderar la presentación de este “Consenso Colombiano de Vacunación en Personas Mayores”. Este documento es pionero y marca hitos, siendo el primer consenso del país enfocado exclusivamente en la inmunización de las personas mayores, también es el primero en español en Latinoamérica sobre la vacunación en personas mayores. Más allá de esto, el consenso está destinado a convertirse en el principal insumo, para que en la actualización del Plan Ampliado de Inmunizaciones, se incluya de manera específica el tipo de vacunas que debe garantizar el Estado para las Personas mayores en Colombia, reflejando no solo una necesidad de salud pública para el bienestar y la calidad de vida de las personas mayores, sino también un acto de compromiso que tenemos como Sociedad, en el reconocimiento y la protección de los Derechos Humanos de las personas mayores.

Este consenso surge en un momento crítico, donde la protección y el bienestar de las personas mayores debe ser una prioridad. Lideré este proyecto para canalizar las capacidades técnicas y logísticas de la Asociación Colombiana de Gerontología y Geriátrica, con el apoyo técnico y logístico de la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas – ACSC, y de expertos en salud pública, geriatría y epidemiología, de sociedades científicas e instituciones afines a la atención de personas mayores, tales como: la Asociación Colombiana de Infectología – ACIN, Fundación Santa Fe de Bogotá – FSFB, Comité Latinoamericano y del Caribe de la Asociación Internacional de Gerontología y Geriátrica, Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax – ASONEUMOCITO, Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología – ACAAI, Asociación Colombiana de Inmunología – ACOI, Asociación Colombiana de Reumatología – ASOREUMA, y Asociación Colombiana de Medicina Interna – ACMI. Este esfuerzo colaborativo permitió desarrollar recomendaciones basadas en evidencia que esperamos sean adoptadas para fortalecer las políticas nacionales de vacunación.

El objetivo de este documento es doble: mejorar la calidad de vida y el bienestar de los adultos mayores a través de una vacunación efectiva y demostrar el compromiso de nuestra sociedad con el reconocimiento y la protección de los derechos humanos de las personas mayores. Al abordar estas metas, el consenso no solo informa las prácticas médicas, sino que también resalta la importancia de las políticas en salud pública que respaldan un envejecimiento digno y saludable.

Este consenso es, por lo tanto, un testimonio del trabajo intersectorial e intersocietario y un claro ejemplo de cómo la cooperación entre diferentes sectores y disciplinas puede resultar en mejoras significativas para la salud pública y el bienestar de la población. Como líder de este proyecto, me siento profundamente orgulloso de haber contribuido a un avance tan significativo en la protección y el cuidado de las personas mayores en Colombia.

Javier Cabrera Guerra
Presidente ACGG.

Justificación

Si bien la inmunización se reconoce como uno de los servicios de prevención primaria más eficaces, las tasas de vacunación de adultos siguen siendo bajas y, en general, existen grandes diferencias entre los objetivos nacionales de inmunización de adultos y las cifras reales (1,2). Los adultos están en riesgo de enfermedad, hospitalización, discapacidad y muerte por enfermedades prevenibles con vacunas, particularmente las personas mayores o aquellas cuyo sistema inmunológico no es competente (3). Por esta causa, la evidencia recomienda distintos esquemas de vacunación para adultos según la edad, las condiciones de salud, el historial médico y otros factores, con el objetivo de prevenir enfermedades evitables con la vacunación (1–3). De forma general, se reconoce que las estrategias exitosas para mejorar los índices de cobertura de inmunización de adultos darán como resultado reducciones en la morbilidad, la mortalidad y los costos de atención médica (3,4). Sin embargo, las tasas de vacunación de adultos suelen ser bajas, a pesar de los claros beneficios para reducir la morbilidad y la mortalidad (1).

La vacunación en adultos ha alcanzado una relevancia sin precedentes en los últimos dos años. Esto se ha confirmado en el caso del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que ha significado un paso crucial para luchar contra la actual pandemia mundial (5). La pandemia ha llevado al desarrollo y la producción de vacunas contra el COVID-19 a alta velocidad y a la implementación de diversos programas de vacunación de alcance masivo (5,6). Al comienzo, las vacunas estaban dirigidas solo a grupos de mayor vulnerabilidad, como personas mayores, personas con comorbilidades o trabajadores de la salud (5,7). Sin embargo, con el avance en la producción y el aumento de la disponibilidad en diferentes naciones, la vacunación estuvo al alcance de adultos y niños (6). Según el informe de *Our World in Data*, al menos el 83% de la población adulta en Colombia ha recibido una dosis de alguna vacuna contra la COVID-19 y el 70% ya cuenta con un esquema de vacunación completo (8).

No obstante, la vacunación en adultos no se basa únicamente en el esquema contra COVID-19. Varios estudios internacionales han demostrado que la cobertura contra otro tipo de enfermedades

inmunoprevenibles en los adultos es baja en todos los grupos de edad (1,4). La falta de inmunización de adultos deja vulnerables a muchas personas con enfermedades crónicas, en quienes una infección por una enfermedad prevenible aumenta el riesgo de complicaciones graves (9). Esto sin duda representa un impacto en la salud pública y en los costos para el sistema de atención médica. Por ejemplo, los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) estiman que la influenza ha provocado entre 140000 y 810000 hospitalizaciones de 2010 a 2018 en Estados Unidos (10,11). Aproximadamente del 50 al 70% de estas hospitalizaciones ocurrieron entre personas mayores de 65 años, aunque este grupo de edad representa solo el 15% de la población de este país (12). La influenza tiene un gran impacto en la morbilidad y mortalidad entre las personas mayores que se ven afectadas de manera desproporcionada por complicaciones como neumonía, hospitalizaciones y muerte (13,14). Solo en los Estados Unidos, la influenza está asociada con una carga económica estimada de aproximadamente 87 mil millones de dólares cada año (13,14). En Colombia, cada paciente con influenza confirmada por laboratorio representa un costo estimado de aproximadamente 847 (IC 95% US\$ 646-1,011), con un gasto de bolsillo y costos indirectos de 17% del costo total de la enfermedad (15). La mediana de los costes médicos directos por paciente es tres veces mayor en aquéllos de edad avanzada (15).

El proceso de envejecimiento del sistema inmune es dinámico y lleva el nombre de inmunosenescencia (16). En personas mayores existe una mayor vulnerabilidad por la capacidad disminuida de las células para generar mecanismos de defensa. En ellas se presenta una disfunción en las células de memoria que ya han estado expuestas a infecciones previamente, y se disminuye la estructura del tejido linfóide primario y de la médula ósea (16,17). Este compromiso en la composición y en la calidad del sistema inmune genera una mayor susceptibilidad para las enfermedades infecciosas y produce una menor respuesta a la vacunación (16–18).

Adicionalmente, todos los cambios que se producen en el proceso de envejecimiento generan “*inflammaging*”, un proceso definido como la aparición progresiva de una inflamación crónica, de bajo grado y que no produce síntomas (17,18). Esta inflamación ha sido reconocida como causa de varias patologías relacionadas con la edad y se ha visto que tiene un fuerte impacto en la susceptibilidad de las personas mayores a las enfermedades infecciosas y a la respuesta inmune en la vacunación (17).

En este sentido, existe la necesidad de desarrollar estrategias de prevención eficaces para apoyar un envejecimiento saludable. El desarrollo de los programas de inmunización en adultos y personas mayores tiene un doble propósito: aumentar la inmunización y mejorar la preparación de la salud pública (19). Se ha demostrado que

proteger a los adultos contra enfermedades inmunoprevenibles constituye una estrategia eficaz para frenar la morbilidad y mortalidad, reducir la discapacidad y mejorar la calidad de vida (20). Por consiguiente, Colombia requiere fortalecer sus programas de inmunización con base en la mejor evidencia posible, con las indicaciones más recientes a nivel internacional y entendiendo sus realidades y contexto.

La falta de inmunización de adultos deja vulnerables a muchas personas con enfermedades crónicas o edad avanzada (21, 22). La ausencia de un compromiso para incentivar la vacunación de adultos y personas mayores exacerba las barreras existentes frente a la inmunización para las poblaciones de mayor riesgo (23). Aunque los esquemas de vacunación sean distintos, los logros en cobertura y acceso alcanzados en la población pediátrica deberían convertirse en objetivos similares hacia la población adulta (24). Una sólida infraestructura en este sentido preparará al país para eventos tales como brotes de enfermedades importantes y podrá reducir el impacto de posibles nuevas pandemias (21, 22).

En Colombia existe una información limitada sobre la cobertura en vacunación en personas mayores. De acuerdo con información del Ministerio de Salud y Protección Social, en abril de 2020 la entidad precisó que el país inició la aplicación de vacuna contra influenza estacional en noviembre de 2006, dando prioridad a la población de 6 a 18 meses y a las personas mayores de 65

años con patologías de base. En 2008 se dio la universalización de la vacuna contra la influenza estacional para niños de 6 a 23 meses y población mayor de 65 años. Es importante mencionar que la información de la vacunación contra influenza, en personas mayores de 50 años, se encuentra disponible solo a partir de 2010. En cuanto a la vacuna contra el neumococo, el esquema nacional no la tiene incluida para la población de personas mayores, y solo la tiene disponible el Distrito de Bogotá para este grupo poblacional.

Las bajas tasas de vacunación reflejan el conocimiento limitado, la debilidad de los sistemas de Atención Primaria, las limitaciones de acceso impuestas por el sistema de salud, la ausencia de infraestructura y la poca claridad en las recomendaciones de salud pública y en el esquema propuesto por los programas ampliados de inmunización. La evidencia demuestra que la inmunización de adultos y personas mayores está profundamente infravalorada por el público y por los proveedores de salud (4). En países como Estados Unidos se ha reconocido la asociación entre las bajas tasas de vacunación con una falta de educación adecuada sobre los beneficios y la seguridad de las vacunas aprobadas en los adultos (2,3). Adicionalmente, estos estudios han reconocido la importancia del proveedor en la voluntad de acceso que tienen los adultos a las vacunas (1,2). Existen datos que indican que muchos pacientes se deciden vacunar cuando su médico de cabecera o su proveedor de atención le recomienda y ofrece administrar la

vacuna (1). Sin embargo, las recomendaciones para adultos y personas mayores a menudo son confusas. Esto dificulta que los pacientes conozcan las vacunas que necesitan y que los proveedores indiquen las vacunas apropiadas.

La infraestructura para garantizar la cobertura y el acceso es lamentablemente inadecuada. A simple vista, las inequidades en acceso y cobertura que se dan en la mayor parte del sistema de salud se replican en la vacunación de la población adulta (1,9). En distintos países del mundo se ha reconocido la necesidad de una infraestructura que abarque cuestiones que van desde estimular la investigación y el desarrollo hasta la responsabilidad y compensación por vacunas para adultos y el establecimiento de sistemas de vigilancia de su suministro (25, 26). Una infraestructura robusta que garantice el abastecimiento y la administración puede ser una adecuada estrategia para aumentar el acceso a través de la reducción de los costos de bolsillo de los pacientes para vacunarse, la instauración de estrategias para aumentar la demanda comunitaria de vacunas y la generación de tácticas dirigidas al proveedor o al sistema de atención médica (26).

Se ha sugerido que la inmunización de adultos requiere un esfuerzo sostenido para garantizar tasas de cobertura más altas que impacten en la morbilidad, la mortalidad y los costos sociales de las enfermedades prevenibles por vacunación (1, 3, 23, 24, 26). Este esfuerzo parte de la estructuración de un plan estratégico nacional de inmunización de

adultos y personas mayores que impulse cambios de comportamiento en la población y en los proveedores que conforman el sistema de salud (1).

3. Antecedentes

En la actualidad, muchos países han implementado programas anuales de vacunación para poblaciones adultas, y cada vez hay más conciencia sobre los posibles beneficios para la sociedad y la salud de vacunar a mujeres embarazadas, personas mayores y personas con afecciones médicas subyacentes. Los calendarios de vacunación de adultos y personas mayores, actualizados periódicamente por los comités de inmunización de cada país, brindan las recomendaciones más actuales para cada territorio. Estos calendarios suelen responder a las necesidades epidemiológicas y al contexto económico y sanitario de cada uno de los estados. Por ejemplo, dentro de los países pertenecientes a la *European Commission* es común la recomendación de inmunización contra la influenza y el neumococo en todas las personas mayores de 65 años. No obstante, los esquemas difieren en la inclusión de algunos biológicos, en la generación de recomendaciones para las diferentes vacunas o en la definición de grupos de riesgo que las requieren. Las percepciones sobre los riesgos, el valor clínico y el valor económico que tienen los proveedores y los hacedores de política pública respecto a cada vacuna, determinan las decisiones respecto a los calendarios y programas de inmunización de cada país (27).

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de Estados Unidos (ACIP, por sus siglas en inglés) recomienda inmunizar a los adultos contra 16 enfermedades infecciosas, según la edad y los distintos criterios de riesgo: influenza, COVID-19, difteria, tétanos, tos ferina, varicela, Virus del Papiloma Humano (VPH), zóster, paperas, sarampión, rubéola, enfermedad neumocócica, enfermedad meningocócica, hepatitis A, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* B (28). El calendario de vacunación recomendado para adultos es actualizado anualmente por el ACIP.

El ACIP recomienda que todos los adultos necesitan una vacuna contra la influenza todos los años, especialmente las personas con enfermedades crónicas, las mujeres embarazadas y las personas mayores. Asimismo, esta organización recomienda que todos los adultos deben recibir una vacuna Tdap una vez (si no la recibieron cuando eran adolescentes) para protegerse contra la tos ferina. Igualmente, se recomienda la vacunación contra el VPH para todas las personas hasta los 26 años, si aún no están vacunadas. La vacuna contra la hepatitis B se recomienda para todos los adultos de 19 a 59 años. Para los pacientes inmunocompetentes mayores de 50 años, el ACIP recomienda la aplicación de la vacuna contra el herpes zóster. En cuanto a las personas mayores de 65 años, en conjunto a la vacunación anual contra influenza, se indica hacerlo con la antineumocócica conjugada. El resto de biológicos están indicados según requisitos particulares relacionados con el trabajo, las condiciones de salud, el estilo de vida, la

necesidad de viajes u otros factores y antecedentes. Finalmente, todas las personas adultas y los niños de más de seis meses deberían recibir un esquema de dos dosis contra la COVID-19 (28).

Por otro lado, las autoridades de salud pública en Alemania recomiendan, de acuerdo con los estándares de la Comisión Permanente de Vacunación (STIKO, por sus siglas en alemán), que los adultos deben recibir al menos una vacuna de refuerzo decenal contra la difteria y el tétanos, así como un refuerzo contra la tos ferina si la última dosis se administró hace más de 10 años (29). Las personas mayores tienen indicación, adicionalmente, de las vacunas contra las enfermedades neumocócicas y las anuales contra la influenza estacional (29). Por otro lado, el Ministerio de Salud de Francia recomienda que cualquier persona mayor de 65 años se vacune contra difteria, tétanos, influenza y neumococo (30).

Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la inmunización con tres dosis de vacuna contra el virus de la hepatitis B para grupos de adultos en alto riesgo si no han sido inmunizados previamente. También recomienda una dosis de vacuna contra la Rubéola en mujeres en edad reproductiva. La OMS indica la vacunación anual contra influenza para adultos y la vacunación contra el virus del herpes zóster en mayores de 50 años. La vacunación contra tifoidea, paperas, meningococo, hepatitis A, cólera, rabia y dengue están indicadas en casos particulares o grupos de riesgo determinantes. Finalmente,

todos los adultos y niños mayores de seis meses deberían contar con un esquema de al menos dos dosis de algún biológico contra COVID-19 (31).

En Colombia, solo las personas mayores de 60 años y las gestantes tienen incluido en el Plan Básico de Salud la vacuna anual contra la influenza. Muy pocas regiones del país, como Bogotá, incluyen en sus esquemas de inmunización la vacuna contra neumococo en mayores de 60 años. Para mujeres embarazadas, la vacuna Td es gratuita y de obligatoria aplicación entre los 10 y 49 años. La vacuna contra el VPH solo está cubierta por el plan de salud en adolescentes. Por último, el esquema contra la COVID-19 es de acceso gratuito para todos los adultos en Colombia.

3.1. Generalidades de las vacunas en población adulta

3.1.1. Generalidades de la vacunación contra la influenza

La vacunación es el método más común para prevenir enfermedades asociadas con los virus de la influenza (32, 33). Las vacunas representan una oportunidad para optimizar la forma en que el sistema inmunitario del huésped responderá a la influenza, tanto en la magnitud como en la naturaleza de la respuesta (33). Las vacunas aprobadas contra la influenza dependen del sistema inmunitario para activar la inmunidad contra la proteína viral HA (34, 35). Las vacunas estacionales son fundamentales para proteger a la

población contra la influenza y se deben realizar análisis y rediseños en profundidad con regularidad para mantenerse al día con los tipos de influenza que circulan en constante evolución (32–34).

Un desafío importante para el desarrollo de vacunas contra la influenza son las alteraciones persistentes en el virus (32–34). La transformación antigénica ocurre en los virus de influenza a través de dos procesos llamados deriva antigénica y cambios antigénicos, que ocurren en las glicoproteínas de superficie (34, 36, 37). Ambos mecanismos ayudan al virus a evadir las respuestas inmunitarias del huésped, lo que genera complicaciones para la eficacia de la vacunación (34, 36, 38, 39). Al contrario de la deriva antigénica, que se acompaña de cambios graduales menores, un cambio antigénico es el intercambio de genes completos que codifican glicoproteínas de superficie HA y NA (34, 38). La naturaleza segmentada del genoma del virus de la influenza brinda la posibilidad de intercambio de segmentos de genes entre virus cuando una sola célula se infecta simultáneamente con diversas partículas virales (35, 38).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) convoca consultas técnicas en febrero y septiembre de cada año para recomendar virus para su inclusión en las vacunas contra la influenza estacional para los hemisferios norte y sur, respectivamente. Estas recomendaciones se basan en la información proporcionada por el Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta a la Influenza de la OMS (40). Desde 2004, la

OMS ha tenido en cuenta la gripe A(H5N1), A(H9N2) y otros subtipos de virus de la gripe a efectos de preparación para pandemias (40, 41).

Tres tipos de vacunas contra la influenza están autorizados actualmente para su uso en todo el mundo: vacunas inactivadas, vacunas vivas atenuadas y vacunas recombinantes. En cada dosis de la vacuna contra la influenza estacional, se incluyen las cepas de influenza A (H3N2), A (H1N1) e influenza B o sus proteínas HA (34, 42). Los tipos de virus se reemplazan periódicamente para tratar de igualar la antigenicidad del virus que circula (39, 41). Las vacunas que incluyen las dos cepas de influenza A y una de las cepas de influenza B se denominan vacunas trivalentes (41). Debido a problemas con la cepa de influenza B en la vacuna que no corresponde a la cepa circulante, se diseñaron vacunas cuadrivalentes que contienen componentes de ambas cepas de influenza B (41). Ambas plataformas vacunales proporcionan seroprotección y seroconversión y tienen efectos adversos similares. Actualmente ambas plataformas de vacunas se utilizan anualmente; sin embargo, existen diferentes recomendaciones para distintos grupos de personas y en diferentes contextos (41).

La más utilizada de las tres plataformas de vacunas son las vacunas inactivadas, que incluyen vacunas de virión completo, de virión fraccionado y de subunidades (43). La inmunización con vacunas inactivadas puede comenzar entre los 6 y los 12

meses de edad, con la necesidad de un refuerzo anual (35, 44). Las vacunas vivas atenuadas causan una infección debilitada y pueden provocar inmunoglobulina IgA en el tracto respiratorio superior e IgG en tejidos y suero (41). Estas vacunas imitan la infección natural e inducen una inmunidad sólida, pero no se recomiendan para niños menores de dos años, mujeres embarazadas o personas inmunodeprimidas debido a preocupaciones sobre el estado de sus sistemas inmunitarios. Por último, las vacunas recombinantes dependen de un sistema de expresión de proteínas que utiliza células de insectos y baculovirus (34). Tienen un modo de acción similar al de las vacunas inactivadas, pero son más rápidas de fabricar y más escalables en la producción (34). Tras el advenimiento de la pandemia por la COVID-19, se están desarrollando biológicos con una nueva clase de tecnología basada en el ARN mensajero (34).

La efectividad de la vacuna contra la influenza estacional ha variado anualmente. En la última década, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) ha indicado que la efectividad ha variado entre el 19 y el 60% (42). Varios factores podrían estar contribuyendo a la efectividad variada de la vacuna de un año a otro, incluida la falta de coincidencia de las cepas utilizadas en las vacunas con la cepa circulante y la deriva o el cambio antigénico impredecible que genera nuevas cepas circulantes que se desvían de las cepas de la vacuna (38, 42).

3.1.2. Generalidades de la vacuna contra el neumococo

El *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) puede causar enfermedades graves como sepsis, meningitis y neumonía con o sin bacteriemia (45). Desde principios de la década de 1980, se ha recomendado la PPSV23 para todos los adultos mayores de 65 años. Hay dos tipos de vacunas antineumocócicas disponibles para uso clínico: la vacuna antineumocócica polisacárida (PPSV) y la vacuna antineumocócica conjugada (PCV) (45, 46). Los componentes activos de ambos tipos de vacunas son polisacáridos capsulares de serotipos neumocócicos que comúnmente causan enfermedades invasivas (45, 47).

Las formulaciones de PCV disponibles incluyen PCV 10-valente, PCV 13-valente, PCV 15-valente y PCV 20-valente, con números que indican el número de tipos de cápsulas neumocócicas incluidas en la vacuna (45, 49). A diferencia de la PPSV, la PCV estimula la inmunidad de las mucosas, lo que previene la colonización nasal de *Streptococcus pneumoniae* (50). La inmunidad de las mucosas produce inmunidad indirecta y aparición de cepas de reemplazo (47). Con el uso generalizado de PCV en bebés y niños, la transmisión neumocócica disminuye y, como resultado, los serotipos presentes en PCV13 casi han desaparecido de la población pediátrica y adulta. Esto genera nuevos serotipos neumocócicos que se denominan “cepas de reemplazo” (45).

Vacuna antineumocócica polisacárida: la PPSV está compuesta de polisacáridos capsulares neumocócicos parcialmente purificados. La única formulación disponible contiene 23 polisacáridos neumocócicos (PPSV23; Pneumovax o Pnu-Immune) de los 23 serotipos que fueron la causa más común de enfermedad neumocócica en adultos en la década de 1980 (45).

Vacuna antineumocócica conjugada: las PCV consisten en polisacáridos capsulares neumocócicos unidos covalentemente (conjugados) a una proteína. Dado que estos se desarrollaron por primera vez para uso pediátrico, las formulaciones anteriores incluían serotipos que causaban la mayoría de las enfermedades en los niños (45). Formulaciones más recientes han seleccionado serotipos que comúnmente causan enfermedades en adultos (48).

En la siguiente tabla, creada por M Musher y Rodríguez-Barradas, se resumen las principales diferencias entre los dos tipos de vacuna (51):

Tabla 1: Comparación de propiedades de las vacunas neumocócica polisacárida y conjugada

Rasgo	Vacuna de polisacáridos	Vacuna conjugada
Estimula los anticuerpos en bebés y niños pequeños.	No	Sí
Estimula anticuerpos en adultos sanos.	Sí	Sí
Estimula anticuerpos en adultos inmunocomprometidos.	+/-	+/-
Los anticuerpos son duraderos.	+/-	+/-
Prepara inmunológicamente para respuestas mejoradas.	No	Posiblemente
Estimula la inmunidad de las mucosas, lo que resulta en una disminución de la colonización.	No	Sí
Exhibe efecto de rebaño.	No	Sí
El uso está asociado con cepas de reemplazo.	No	Sí

Fuente: Tomado de Musher D, Rodriguez-Barradas MC. Pneumococcal vaccination in adults – Up To Date [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-vaccination-in-adults>.

Tanto la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos como la vacuna antineumocócica conjugada son inmunogénicas en adultos (46). Los niveles medios de anticuerpos contra los polisacáridos neumocócicos aumentan después del uso de cualquiera de las vacunas contra el neumococo (52). Los niveles de anticuerpos permanecen elevados hasta dos años después de la vacunación con PCV (45,47,53).

Algunos estudios han comparado las respuestas con vacunas de polisacáridos y vacunas conjugadas dos meses después de la vacunación de adultos sanos. Los niveles de IgG y la actividad opsonina son a menudo un poco más altos para algunos pacientes después del uso de PCV (45). En sujetos

frágiles y de edad avanzada, los estudios no han mostrado una diferencia significativa en la respuesta inmunogénica entre los dos tipos de vacunas (47). A su vez, los niveles de anticuerpos un mes después de la vacunación fueron similares para PCV15 o PCV20 en comparación con PCV13 para los serotipos comunes a las tres PCV (45, 51, 54).

En cuanto a la eficacia de la vacuna se han demostrado diferencias entre los dos tipos de vacuna. El grado de protección proporcionado por PPSV ha sido objeto de debate entre los expertos y ha variado en los diferentes estudios. Se sugiere que la PPSV protege solamente contra la neumonía neumocócica invasiva y es cuestionable su actual eficacia para prevenir enfermedades no invasivas

o para reducir la mortalidad (55, 56). La eficacia de la vacuna PPSV23 para prevenir enfermedad invasiva ha oscilado entre el 14 y el 47% (51). No está claro por qué la eficacia parece ser menor que en el pasado (55). Asimismo, se ha demostrado que la inmunidad disminuye con el tiempo con PPSV23. En un estudio de adultos ≥ 75 años la eficacia de la vacuna disminuyó del 74% durante el primer año después de recibir la PPSV23 (51). No se dispone de datos similares para PCV.

Las vacunas PCV han demostrado eficacia contra la neumonía no bacteriémica y bacteriémica. En un gran ensayo aleatorizado (CAPiTA) de más de 84000 adultos holandeses de ≥ 65 años que recibieron PCV13 o placebo, PCV13 mostró una eficacia del 75% (95 % IC 41-91 %) contra la enfermedad invasiva (57–59). La eficacia persistió durante la duración del ensayo (el seguimiento medio fue de cuatro años). El ensayo CAPiTA no comparó el brazo de PCV13 con el de PPSV23 (57).

3.1.3. Generalidades de la vacunación contra hepatitis B

La vacunación contra la hepatitis B es la estrategia más eficaz para controlar la infección por VHB. En contraste, ante la imposibilidad de replicar el virus en cultivos in vitro, el desarrollo de esta vacuna se considera uno de los mayores logros de la medicina moderna (60, 61). La primera en ser autorizada se desarrolló mediante la purificación del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) del plasma de portadores asintomáticos de HBsAg (62). Luego, la tecnología del ADN recombinante permitió

el desarrollo de la vacuna contra la hepatitis B recombinante (61, 62). Una serie de tres dosis puede provocar una protección a largo plazo de más de 30 años (61, 63). Existen dos tipos de vacunas recombinantes: de un solo antígeno o combinada.

1. Vacunas de un solo antígeno: hay tres clases diferentes de vacunas contra la hepatitis B recombinantes de un solo antígeno (63):

- Derivadas de levadura
- Derivadas de células de mamífero
- Derivadas de plasma

Las vacunas más utilizadas son las derivadas de levadura. La derivada de plasma fue la utilizada contra la hepatitis B de primera generación y tuvo una eficacia y seguridad excelentes (64). Sin embargo, la derivación del plasma dejó preocupaciones persistentes con respecto al potencial de transmitir infecciones adquiridas por la sangre. La mayoría de los países ya no usan vacunas derivadas de plasma (64–66).

Derivadas de levadura: las derivadas de levadura se producen mediante la clonación del gen S del VHB en células de levadura. Contienen proteína S pequeña del VHB no glicosilada como antígeno de la envoltura, que debe ser liberada de las células de levadura durante el proceso de fabricación (60). Estas vacunas no contienen antígenos de las regiones pre-S (60, 61, 67). Existen vacunas recombinantes contra la hepatitis B convencionales y vacunas recombinantes contra la hepatitis B adyuvadas con CpG (68).

• **Recombivax HB y Engerix-B (vacunas convencionales contra la hepatitis B):** utilizan un adyuvante de aluminio y, por lo general, requieren tres dosis durante un período de seis meses para brindar protección (69). Las vacunas contra la hepatitis B recombinantes convencionales son extremadamente seguras y la tasa general de seroconversión es >90 por ciento en adultos sanos utilizando la definición de >10 miliunidades internacionales/mL de anticuerpos de superficie contra la hepatitis B (anti-HBs) como respuesta positiva (65, 69, 70). La tasa de protección disminuye con el aumento de la edad de más del 90% en niños y adultos jóvenes, al 86% en la cuarta década y al 47% en la sexta década (60, 67, 71). La tasa de respuesta es ligeramente menor en individuos obesos, fumadores y hombres, y significativamente menor en pacientes con diabetes, cirrosis, insuficiencia renal crónica, receptores de trasplantes de órganos, niños con enfermedad celíaca y pacientes inmunodeprimidos (63, 69, 70). En pacientes en hemodiálisis crónica, la tasa de respuesta a las vacunas contra la hepatitis B es del 50 al 60% (63).

• **Heplisav-B (vacunas con adyuvante CpG - HepB-CpG):** aprobada en 2017, esta vacuna consta de HBsAg recombinante con un nuevo adyuvante inmunoestimulador denominado CpG (67). Los oligodesoxinucleótidos CpG son agonistas del receptor tipo Toll 9 (TLR9), que se usan como adyuvantes para mejorar la presentación de antígenos y la inducción de respuestas celulares y humorales específicas de la vacuna (68). Se administra en dos dosis intramusculares con un mes de diferencia (69,70).

Derivadas de células de mamíferos: contienen epítomos pre-S además del antígeno S. Una vacuna recombinante contra la hepatitis B (trivalente), vendida como Prehevbrio, fue aprobada para su uso en los Estados Unidos en diciembre de 2021 (61). Contiene los antígenos de superficie de la hepatitis B pequeño (S), mediano (pre-S2) y grande (pre-S1), copurificados a partir de células de ovario de hámster chino modificadas genéticamente, y un adyuvante de alumbre (61).

2. Vacunas combinadas: la vacuna contra la hepatitis B se ha combinado con éxito con varias otras vacunas, como la usada contra la hepatitis A y una que combina la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular y el poliovirus inactivado (60, 61). La inmunogenicidad de estas vacunas multivalentes es similar a la de las vacunas univalentes (61).

3.1.4. Generalidades de la vacuna contra el herpes zóster

La infección por el virus de la varicela zóster (VZV) causa dos enfermedades. La infección primaria con VZV da como resultado la varicela (72). La infección secundaria es el Herpes Zóster (HZ), también conocido como culebrilla, y resulta de la reactivación del VZV latente (de la infección por varicela) en las neuronas dentro de los ganglios sensoriales (72, 73). El virus del VZV es neurotrópico y persiste durante toda la vida al establecer latencia en los ganglios sensoriales, donde su reactivación está controlada por la inmunidad de células T específica de VZV (72, 74, 75). El riesgo de por vida de reactivación del VZV es de alrededor del 30% (76).

La disminución de la inmunidad mediada por células específica del VZV se considera el principal desencadenante de la reactivación del VZV (72, 73). La probabilidad de reactivación aumenta dramáticamente después de los 50 años con un riesgo de por vida de HZ que alcanza el 50% a la edad de 85 años (77). Algunos estudios demuestran que cerca del 30% de las personas mayores de 55 años, inmunocompetentes y con varicela previa, no tienen ninguna respuesta detectable de células T específicas del VZV (76). A su vez, las personas inmunocomprometidas que carecen de respuestas inmunitarias celulares específicas de VZV adecuadas tienen un mayor riesgo de episodios prolongados de reactivación y diseminación de la enfermedad (76).

La edad es el factor de riesgo mejor establecido para HZ en la literatura (78–80). En un metaanálisis de 2022, el desglose combinado de 39 estudios que examinaron la edad como un factor de riesgo potencial encontró que la edad avanzada se asoció con un aumento significativo en el riesgo de HZ (80), lo cual probablemente se deba a la inmunosenescencia (75, 76). En este sentido, este tipo de pacientes, que además presentan una función inmunitaria reducida, su inmunidad de células T específicas de VZV está por debajo del umbral clínico para mantener la latencia del virus, lo que los expone a un riesgo elevado de desarrollar HZ (78, 80). Estas observaciones epidemiológicas están respaldadas por datos *in vitro* que demuestran una frecuencia reducida de células T específicas de VZV en pacientes de edad avanzada que son más susceptibles a la activación del virus (76).

La vacunación está indicada para reducir el riesgo de desarrollar HZ y neuralgia posherpética en aquellos con mayor riesgo de enfermedad. Actualmente, existen en el mercado dos vacunas contra herpes zóster: una vacuna de glicoproteína E recombinante no viva (RZV) y una vacuna viva atenuada (ZVL).

Vacuna de glicoproteína E recombinante no viva

La vacuna recombinante con adyuvante (Shingrix, GSK), que consta de glicoproteína E (gE) de varicela-zoster recombinante y el sistema adyuvante AS01 B, y se administra en un esquema de 2 dosis, demostró una eficacia $\geq 90\%$ en grupos ≥ 50 años, que se mantuvo durante un período de seguimiento de 3,2 y 3,7 años en 2 ensayos fundamentales de fase 3 (ZOE-50 y ZOE-70, respectivamente) (81, 82).

En el ensayo ZOE-50, se evaluaron 15411 personas ≥ 50 años. Durante un seguimiento medio de aproximadamente tres años, RZV redujo el riesgo de desarrollar herpes zóster en un 97,2% (81). No se informaron casos de neuralgia posherpética en el grupo de RZV en comparación con 18 casos informados en el grupo de placebo. En un ensayo posterior en 13900 adultos de 70 años o más, que fueron seguidos durante una media de 3,7 años, la eficacia de RZV para prevenir el herpes zóster fue del 90%. Además, la eficacia de la vacuna contra la neuralgia posherpética fue del 89% (81).

Un ensayo evaluó la persistencia de la eficacia y las respuestas inmunitarias durante 6 años adicionales en adultos mayores de 50 años que participaron en los ensayos ZOE- 50 y ZOE-70 (83). Se realizaron

evaluaciones anuales para determinar la eficacia contra el HZ a partir del año 6 posterior a la vacunación y para las concentraciones de anticuerpos anti-gE y las frecuencias de células T CD4[2+] específicas de gE a partir del año 5 posterior a la vacunación (83). La eficacia de RZV contra HZ a través de este análisis intermedio fue del 84% desde el comienzo de este estudio de seguimiento y del 91% desde la vacunación en los ensayos ZOE 50/70 (83). Además, las respuestas inmunitarias (inmunidad de anticuerpos y células T) se ha demostrado que se han mantenido elevadas durante un máximo de nueve años en un número limitado de pacientes con seguimiento a largo plazo (85).

La seguridad de esta vacuna se evaluó más en un estudio de vigilancia posterior a la autorización que se llevó a cabo durante un período de ocho meses e incluyó 4381 informes de eventos adversos (85, 86). Hubo una tasa baja de eventos no deseados graves (hospitalización, enfermedad potencialmente mortal), lo que concordó con los hallazgos en los ensayos clínicos previos a la autorización (86). Estos eventos también fueron similares a los de los primeros ensayos clínicos y hubo muy pocas complicaciones que sugirieran enfermedades inmunomediadas (15). Además, las personas de 50 a 69 años tenían más probabilidades de experimentar signos y síntomas sistémicos en comparación con los ≥ 70 años, que tenían más probabilidades de informar síntomas locales (86).

Vacuna viva contra el herpes zoster

Una vacuna viva atenuada (Zostavax) contiene de 18700 a 60000 unidades formadoras de placas de VZV. A partir de julio de 2020, ZVL ya no se vende en los Estados Unidos, aunque se sigue utilizando en muchos otros países.

El Estudio de prevención del herpes zóster, Shingles Prevention Study (SPS por sus siglas en inglés) fue un ensayo clínico controlado con placebo que evaluó la ZVL en 38546 adultos de 60 años o más (87). A los tres años, ZVL redujo la incidencia de herpes zóster en un 51% en comparación con el placebo (87). La eficacia de la vacuna fue significativamente mayor en individuos de 60 a 69 años en comparación con aquellos ≥ 70 años (63,9 frente a 37,6%) (87). La incidencia de neuralgia posherpética se redujo en un 67% en el grupo vacunado. A diferencia de la incidencia de herpes zóster, el beneficio en la reducción de neuralgia posherpética pareció mayor en pacientes ≥ 70 años (87).

La eficacia de la vacunación entre pacientes de 50 a 59 años se evaluó en el "Ensayo de seguridad y eficacia de Zostavax (ZEST)" (88). En este ensayo, 22439 pacientes de 50 a 59 años de los Estados Unidos y Europa fueron asignados aleatoriamente a la vacuna o al placebo y se les dio seguimiento durante una media de 15 meses para detectar el desarrollo de herpes zóster (88). La eficacia de la vacuna para prevenirlo fue del 70% (88). La incidencia se redujo de 99 casos en el grupo de placebo a 30 casos en el grupo de la vacuna (88). La protección aparece sin cambios hasta el año 5; sin embargo, disminuye significativamente después de unos ocho años [de aproximadamente 50 por ciento a 20 y 30 por ciento] (89-92)]. En un estudio, ZVL no tuvo ningún beneficio en la reducción del herpes zóster después del año 8, aunque la prevención de la neuralgia posherpética se conservó parcialmente (91).

3.1.5. Generalidades de la vacuna contra el dengue

La prevención de la infección por dengue es teóricamente la mejor estrategia y actualmente se realiza principalmente a través del control de vectores, que es una acción compleja e ineficiente, multifactorial y multisectorial (93). A su vez, se han desarrollado al menos siete vacunas contra el DENV basadas en diferentes plataformas, incluidos virus vivos atenuados, virus inactivados, virus vivos atenuados quiméricos, ADN y proteínas recombinantes, y actualmente se encuentran en diferentes fases de ensayos clínicos o están bajo investigación preclínica (94, 95).

A pesar de todos los esfuerzos, las epidemias de dengue se han intensificado en número y frecuencia y están afectando a nuevas áreas geográficas, por lo que es fundamental desarrollar una vacuna universal que demuestre ser altamente eficaz (94,96).

Dengvaxia

La primera vacuna comercializada es una contra el dengue tetravalente, recombinante, de virus vivo quimérico llamada CYD-TDV, desarrollada por Sanofi Pasteur y comercializada con el nombre de Dengvaxia (97). Basada en una cepa vacunal (17D) del virus de la fiebre amarilla (YFV) en la que los genes de la premembrana (prM) y de la envoltura (E) del YFV han sido sustituidos por

los genes homólogos de cada uno de los cuatro serotipos del DENV derivados del DENV aislados obtenidos en Tailandia e Indonesia entre 1978 y 1988, esta tecnología permitió generar cuatro virus YF-DEN quiméricos que se utilizaron en la formulación de una vacuna tetravalente (97,98). Se efectuaron ensayos clínicos con CYD-TDV a lo largo de las etapas de desarrollo de la vacuna en varios países y en diferentes continentes (97).

Sin embargo, la baja eficacia se observó en niños y personas sin antecedentes de dengue (99). También aumentó el riesgo de dengue grave en personas que no habían estado expuestas (94). Estudios en Asia han demostrado mayor eficacia de la vacuna para niños de 9 años y baja eficacia para niños de 2 a 5 años, lo que se puede explicar por la mayor seropositividad a medida que los niños crecen y adquieren inmunidad activa contra la enfermedad por vivir en áreas endémicas y áreas con alta circulación viral (95, 100). En estudios en América Latina, esta observación no se pudo hacer porque los estudios incluyeron grupos de edad de 9 años o más (100).

La evaluación de seguridad primaria de la vacuna Dengvaxia® en adultos mostró que era segura y bien tolerada en un régimen de tres dosis a los 0 meses, de 3 a 4 meses, y a los 12 meses (97). La evaluación de las respuestas celulares inducidas por la vacuna reveló que ésta no indujo la liberación de citoquinas proinflamatorias (101, 102). En personas con inmunidad preexistente

contra el DENV, la vacuna indujo respuestas de anticuerpos neutralizantes más amplias y reforzó las respuestas específicas de CD8+ (95). Un ensayo clínico de fase III aleatorizado para evaluar la consistencia lote a lote de la vacuna en adultos sanos en Australia reveló que, aunque las personas sin experiencia previa desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra los cuatro serotipos de DENV después de recibir una dosis de la vacuna, los únicos anticuerpos neutralizantes específicos de serotipo producidos fueron contra DENV-4 (103).

Vacuna QDENG A (TAK-003)

El desarrollo de la vacuna QDENG A (TAK-003) comenzó a fines de la década de 1980, cuando investigadores de la Universidad Mahidol en Bangkok, Tailandia, aislaron una cepa DENV-2 (DENV-2 16681) del suero de un paciente con dengue hemorrágico (99, 104, 105). La atenuación de la cepa DENV-2 16681 mediante 53 pases seriados en células primarias de riñón de perro (células PDK) condujo a la obtención de la cepa DENV-2 PDK-53-V (99, 105). Las cepas vacunales para DENV-1, DENV-3 y DENV-4 utilizadas para formular la vacuna tetravalente QDENG A (TAK-003) se generaron reemplazando los genes de premembrana (prM) y envoltura (E) de la cepa DENV-2 PDK53-V, con los genes prM y E de cepas DENV (104). La evaluación preclínica de la vacuna tetravalente QDENG A (TAK-003) en macacos mostró un buen perfil de seguridad de la vacuna y fue bien tolerada cuando se administró por vía

subcutánea, al tiempo que indujo protección contra los cuatro serotipos de DENV (104).

La evaluación clínica de QDENG A (TAK-003) comenzó con un ensayo clínico de fase I aleatorizado, doble ciego y con aumento de dosis realizado por Takeda en Rionegro, Antioquia, Colombia, a adultos sin dengue de entre 18 y 45 años (106). La vacuna fue segura y bien tolerada entre los participantes del estudio, induciendo una reactogenicidad local transitoria y eventos adversos sistémicos leves (106). La vacunación indujo la producción de anticuerpos neutralizantes contra los cuatro serotipos de DENV, aunque los títulos de anticuerpos contra DENV-3 y DENV-4 fueron más bajos entre los participantes (106). Debido a las menores respuestas de anticuerpos contra DENV-4, se reformuló QDENG A (TAK-003) para aumentar la cantidad del componente QDENG A (TAK-003) 4, y se probaron diferentes formulaciones y programas de dosificación en un estudio aleatorizado, multicéntrico, de fase II llevado a cabo en los EE. UU. con 140 personas entre los 18 y 45 años (107). Las tasas de seroconversión observadas entre los participantes del estudio fueron 84–100% (DENV-1), 96–100% (DENV-2), DENV-3: 83–100% (DENV-3) y 33–77% (DENV-4) (107). Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase III a gran escala para evaluar la eficacia de QDENG A (TAK-003) en una cohorte de 20.071 niños sanos, entre 4 y 16 años, en países endémicos de dengue de América Latina y Asia (100, 108). Los

resultados primarios a los 12 meses posteriores a la vacunación mostraron variaciones de eficacia según el serotipo DENV: 97,7% para DENV-2, 73,7% para DENV-1 y 62,6% para DENV-3, mientras que los resultados de eficacia para DENV-4 no fueron concluyentes (109). Curiosamente, la eficacia general de la vacuna fue similar entre los participantes que eran seronegativos al inicio (74,9%) y los que eran seropositivos al inicio (82,2%), y eran independientes del rango de edad (109). Se demostró que la eficacia general de la vacuna contra el dengue que conduce a la hospitalización es del 95,4% entre las personas seronegativas y del 94,4% para las personas seropositivas (109).

3.1.6. Generalidades de la vacuna contra fiebre amarilla

Hay seis fabricantes de vacuna contra la fiebre amarilla en todo el mundo, que producen alrededor de 70 a 90 millones de dosis al año; cuatro están aprobados por la OMS y suministran la mayoría de las dosis. Las de mayor disponibilidad son YF-Vax y Satamaril. Ambas consisten en virus vivo cultivadas en embriones de pollo. La vacuna contra la fiebre amarilla se puede administrar a personas ≥ 9 meses de edad. La vacuna nunca debe administrarse a niños menores de 6 meses de edad, debido al riesgo elevado de eventos adversos graves, incluida la encefalitis asociada a la vacuna.

La vacunación contra la fiebre amarilla en áreas endémicas se realiza como parte del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) a partir de los 9 meses de edad. En algunos países africanos, se llevan a cabo campañas masivas de vacunación

de recuperación basadas en evaluaciones de riesgo geográfico, como parte de una iniciativa de la OMS para aumentar la cobertura de vacunación. Asimismo, organismos como la OMS y los CDC recomiendan la vacunación para los viajeros a áreas endémicas de fiebre amarilla de África y América del Sur.

3.1.7. Generalidades de la vacuna contra difteria, pertussis y tétanos

La vacuna DTP es una vacuna combinada contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Se compone de toxoides diftérico y tetánico (toxinas inactivadas) y antígenos o células inactivadas de tos ferina (110, 111). La vacuna produce una respuesta inmunitaria activa del organismo mediante el desarrollo de anticuerpos y antitoxinas contra los toxoides y los antígenos acelulares de la tos ferina (110). Introducida en la década de 1940, consistía en toxoides diftérico y tetánico y un componente celular, es decir, células inactivadas de *Bordetella pertussis* (112, 113). Esta vacuna DTP de células enteras (DTwP) ha sido reemplazada por la DTP acelular (DTaP) que consta de antígenos individuales de *B pertussis* (114). En ensayos clínicos, las vacunas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular han demostrado ser menos reactogénicas que las vacunas combinadas de células enteras (110).

Hay dos principales vacunas contra DTP:

- **Vacuna DTaP o DTwP:** las letras mayúsculas en estas abreviaturas significan que la vacuna contiene dosis completas de antígenos de tos ferina y toxoides diftérico y tetánico (110).

- **Vacuna Tdap:** La “d” y la “p” minúsculas significan que la vacuna contiene cantidades menores de toxoide diftérico y antígeno de tos ferina para reducir algunos efectos secundarios (110).

También se han desarrollado combinaciones con vacunas contra polio. La combinada DTacP-IPV ofrece protección adicional contra poliomielitis tipos 1, 2 y 3 (115).

3.1.8. Generalidades de la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola

La vacuna MMR brinda protección contra tres enfermedades graves: sarampión, paperas y rubéola (116). Antes de la introducción de las vacunas, las tres enfermedades eran extremadamente comunes y la mayoría de las personas las padecieron en algún momento, generalmente en la niñez (116–118). Antes de que comenzara la vacunación masiva en 1980, el sarampión mataba a 2,6 millones de personas al año en todo el mundo, 12000 de ellas en las Américas (119).

La vacuna MMR es viva atenuada y, por lo tanto, es una versión inofensiva y menos virulenta de los agentes infecciosos de los que brinda protección (120). Dado que la vacuna MMR es viva atenuada, tiene una excelente eficacia, pero requiere más de una dosis para lograr esta inmunidad (117, 121).

Tres formulaciones de vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola están disponibles:

- **Vacuna combinada contra el sarampión, las**

paperas y la rubéola (MMR): existen dos opciones para las vacunas MMR (MMR II y PRIORIX), las cuales contienen genéticamente similares a los virus vivos atenuados del sarampión, las paperas y la rubéola (122). Cualquiera de las vacunas se recomienda para uso de rutina en personas ≥ 12 meses de edad. Las dos son intercambiables (116, 117, 122, 123).

- **Vacuna combinada contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela (MMRV):** la MMRV es una vacuna que incluye virus vivos atenuados del sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela (124). Tiene licencia para su uso en niños de 12 meses a 12 años (117, 121, 124).

Las formulaciones monovalentes de las vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola no están ampliamente disponibles (122).

Una revisión Cochrane de 2020, que incluyó 124 estudios que evaluaron la eficacia de la vacuna mostró que dos dosis de la vacuna MMR tuvieron una eficacia del 96% para prevenir el sarampión, y una dosis tuvo una eficacia del 95% para prevenir el sarampión (125). Dos dosis de la vacuna MMR también tienen una eficacia del 86% contra las paperas y del 89% contra la rubéola (125). Public Health England estima que se han evitado alrededor de 20 millones de casos de sarampión y 4500 muertes en el Reino Unido desde que se introdujo la vacuna contra el sarampión en 1968 (126). Una alta cobertura de vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola en dos dosis

en los Estados Unidos ha llevado a la eliminación del sarampión endémico en 2000, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita en 2004, y una fuerte disminución de los casos de paperas (127).

3.1.9. Generalidades de la vacuna contra SARS-CoV-2 (COVID-19)

Las vacunas eficaces y seguras fueron, son y serán esenciales para controlar la pandemia de COVID-19 (128). La búsqueda para desarrollar vacunas efectivas contra el SARS-CoV-2 comenzó con el inicio de la pandemia de COVID-19 y la primera dosis de la vacuna se administró en diciembre de 2020 (128–130). Actualmente, la vacunación es un medio fundamental para prevenir la propagación del SARS-CoV-2 y se consideran el enfoque más prometedor para frenar la pandemia de la COVID-19 (129,131).

La proteína S es el principal sitio de destino antigénico de las vacunas COVID-19. Los anticuerpos producidos por las vacunas COVID-19 se unen al dominio de unión del receptor de la proteína S, evitando que el virus se una al huésped (131,132). Las vacunas contra la COVID-19 provocan una respuesta sustancial contra la infección posterior por este virus y ofrecen protección al reducir el riesgo de enfermedad grave, hospitalizaciones y muerte (132).

La efectividad de las vacunas monovalentes contra la COVID-19 fue alta; sin embargo, se han observado disminuciones en la efectividad debido a la reducción de la protección con el tiempo y las diferencias entre el virus para el cual se diseñaron

las vacunas iniciales (128, 133). La eficacia de la vacuna de ARNm contra la subvariante BA.4/BA.5 de Ómicron más reciente se vio comprometida incluso después de recibir el primer refuerzo. A medida que la respuesta inmunitaria a través de los anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacunación disminuye con el tiempo y surgen nuevas subvariantes de Ómicron, surge la necesidad de refuerzos de vacunas contra la COVID-19 actualizados (133, 134). En este sentido, la FDA autorizó las vacunas bivalentes que contienen Ómicron, Moderna y Pfizer-BioNTech, para su uso como dosis de refuerzo (135).

Plataformas de las vacunas monovalentes contra COVID-19

- **Vacuna de ARN.** Las vacunas de ARN consisten en ARN mensajero (ARNm) que codifica antígeno viral encapsulado y estabilizado por nanopartículas lipídicas. Una vez que se entregan a las células, impulsan la expresión transitoria de antígenos que luego son reconocidos por el sistema inmunitario (136). Las vacunas de ARN tienen las ventajas de la facilidad de diseño, la rápida producción en masa e inducen respuestas tanto humorales como celulares (129, 136). Por lo tanto, a pesar de ser una tecnología relativamente nueva que no había sido aprobada previamente para ningún uso, las vacunas de ARN se desarrollaron rápidamente (131). Las vacunas de ARN para COVID-19 se convirtieron en una de las primeras autorizadas y más utilizadas (137).

Comirnaty (BNT162b2) es una vacuna de ARN

desarrollada conjuntamente por BioNTech y Pfizer (138, 139). La vacuna es un ARNm modificado con N1-metilpseudouridina (m1Ψ) formulado con nanopartículas lipídicas que codifica la proteína de pico transmembrana de longitud completa con dos sustituciones de prolina en los residuos K986 y V987 para estabilizar la proteína en la conformación de perfusión (S-2P) (139). BNT162b2 también ha sido autorizada para su uso en adolescentes y niños mayores de 6 meses de edad en dosis más bajas tras ensayos clínicos que muestran más del 90% de eficacia contra la infección en estos grupos de edad (139).

Spikevax (mRNA-1273) es una vacuna de ARN desarrollada por Moderna en asociación con los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU (136). Contiene ARNm modificado con m1Ψ formulado con nanopartículas lipídicas que codifica el antígeno S-2P (137,140). En los ensayos clínicos Fase III, se informó que la vacuna tenía una eficacia del 93,2% para prevenir la enfermedad de COVID-19 y del 98,2% para prevenir la enfermedad grave (137). El mRNA-1273 fue autorizado por la FDA de EE. UU. para su uso en adolescentes y niños mayores de 6 meses en dosis más bajas después de que los ensayos clínicos mostraran más de 90% de eficacia contra la infección (139).

- **Vacuna de vector viral:** las vacunas de vectores virales emplean virus modificados no relacionados como vectores de vacunas para administrar genes que codifican antígenos en las células huésped con el fin de estimular una respuesta inmunitaria

(140). Debido a que el modo de acción imita una infección natural, estas vacunas inducen potentes respuestas de anticuerpos y células T (132,140). Los vectores virales se han convertido en una tecnología de plataforma versátil para el desarrollo de vacunas porque el genoma viral puede manipularse fácilmente para expresar cualquier antígeno de interés (137, 140).

Vaxzevria (AZD1222, ChAdOx1 nCoV-19 o ChAdOx1) es una vacuna diseñada por la Universidad de Oxford y producida por AstraZeneca. La vacuna también es producida por el Serum Institute of India bajo el nombre de Covishield (136). Está compuesta por un vector de adenovirus de chimpancé recombinante con deficiencia de replicación (ChAdOx1) que codifica la proteína de punta de SARS-CoV-2 de tipo salvaje (137). Un estudio de fase III informó una eficacia general del 74,0% y una protección del 100% contra la enfermedad grave de COVID-19. ChAdOx1 es más barata y estable a temperatura de refrigeración normal (136). Además, un estudio de fase II del Reino Unido informó una tolerancia e inmunogenicidad similares en ChAdOx1 en niños de 6 a 17 años en comparación con los adultos (136). Se informó que una dosis de refuerzo aumenta significativamente el título de anticuerpos neutralizantes (141). En varios países, las vacunas de ARNm (BNT162b2 y mRNA-1273) se administran como dosis de refuerzo para las personas que fueron vacunadas con ChAdOx1 (141).

La vacuna Ad26.COV2.S es desarrollada por Johnson & Johnson y Beth Israel Deaconess Medical Center (142). Consiste en un vector de adenovirus humano recombinante deficiente en replicación tipo 26 que codifica la proteína de pico de longitud completa con la secuencia de señal de tipo salvaje, 2P y mutaciones en el sitio de escisión de furina (142). En un análisis final, la eficacia de la vacuna fue del 52,4% contra la COVID-19 sintomática y del 74,6% contra la enfermedad crítica grave al menos 28 días después de la administración. Se encontró que una dosis de refuerzo de Ad26.COV2.S administrada 2 meses después de la dosis principal aumentó sustancialmente la protección, mostrando una eficacia del 75% contra la enfermedad sintomática y del 100% contra la enfermedad grave/crítica de COVID-19 (136, 142).

- **Vacuna inactivada:** las vacunas inactivadas consisten en partículas virales cultivadas que son inactivadas por sustancias químicas o radiación. Si bien estas vacunas tienen la ventaja de contener todo el repertorio de antígenos del patógeno inactivado, normalmente producen respuestas inmunitarias más débiles con poca inmunidad celular y, por lo tanto, requieren adyuvantes adicionales. No obstante, gracias al desarrollo relativamente rápido y simple, las vacunas inactivadas completas para el SARS-CoV-2 se han utilizado ampliamente (136).

CoronaVac (PiCoVacc) es una vacuna inactivada completa con adyuvante de alumbre, inactivada con beta-propiolactona, propagada por la línea

celular Vero, desarrollada por Sinovac Biotech (136). Un ensayo clínico de fase III en Brasil mostró una eficacia del 50,7% contra la COVID-19 sintomática (140). Algunos estudios encontraron que CoronaVac induce respuestas de anticuerpos más bajas en comparación con las vacunas de ARNm o vector viral. CoronaVac induce niveles más bajos de nAbs que BNT162b2 (PRNT 50 GMT de 69,45 frente a 251,6) y los niveles de anticuerpos neutralizantes (nAb) disminuyen más rápidamente que ChAdOx1. Aunque se descubrió que una tercera dosis de la misma vacuna restauró eficazmente los niveles de nAb, dicho refuerzo homólogo no proporciona niveles suficientes de nAb protector contra Ómicron en comparación con el refuerzo heterólogo con BNT162b2 (137, 140).

- **Vacuna de subunidad de proteína:** las vacunas basadas en proteínas administran partes recombinantes de proteínas patógenas junto con un adyuvante para estimular la respuesta inmunitaria. Son relativamente más seguras que las vacunas de virus inactivados y mejor toleradas que las nuevas tecnologías de ARNm y vectores virales (136, 138).

La vacuna Novavax (NVX-CoV2373, comercializada como Nuvaxovid por Novavax o Covovax por Serum Institute of India) es la primera vacuna COVID-19 basada en proteínas que ha sido autorizada para su uso por la OMS (136). Contiene 2P recombinante y proteína de espiga de longitud completa mutada en el sitio de escisión de furina formulada en nanopartículas usando un adyuvante con base en saponina (Matrix-M). Se

encontró que la eficacia de la vacuna era del 89,7% en un ensayo de fase III británico y del 90,4% en un ensayo de fase III de EE. UU. y México (140).

Dosis de refuerzos para las vacunas monovalentes contra COVID-19

En una persona sana, las dos primeras dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech se consideran series primarias, que se pueden administrar con tres a ocho semanas de diferencia (143). Se considera que el individuo está completamente vacunado dos semanas después de recibir la dosis final en la serie primaria. La primera dosis de refuerzo de una persona sana se administra al menos cinco meses después de la última dosis (144). Las personas inmunocompetentes pueden obtener una segunda vacuna de refuerzo si tienen 50 años o más y al menos cuatro meses después de la primera vacuna de refuerzo. Sin embargo, en personas inmunocomprometidas de moderadas a graves, la primera dosis de refuerzo debe administrarse, ojalá, tres meses después de la segunda dosis (143, 144).

Con la vacuna de Moderna, en una persona sana, para el grupo de edad de 18 a 49 años, la serie primaria consta de dos dosis, y para personas mayores de 50 años, se administran tres dosis con un intervalo, idealmente, entre cuatro y ocho semanas (136, 143). Se considera que el individuo está completamente vacunado dos semanas después de recibir la última dosis de la serie primaria. Sin embargo, en un individuo inmunocomprometido, las tres dosis de la serie primaria deben administrarse

a intervalos de cuatro semanas (136, 143). Se administra una dosis de refuerzo a adultos sanos entre 18 y 49 años; los mayores de 50 años reciben dos dosis de refuerzo a intervalos de cuatro a cinco meses desde la dosis anterior. Sin embargo, en un paciente inmunocomprometido, se deben administrar dos dosis de refuerzo por lo menos con tres o cuatro meses de diferencia con respecto a la última dosis (143, 144).

Para la vacuna Chadox, la serie recomendada es de dos dosis con un intervalo de 8 a 12 semanas (145). Se puede considerar una dosis de refuerzo de 4 a 6 meses después de completar la serie de vacunación primaria (145). Por su parte, con la vacuna Ad26.COV2.S el individuo sano recibirá solo una dosis como serie primaria (143). Sin embargo, en un individuo inmunocomprometido, se requiere una segunda dosis de una vacuna de ARNm (143, 146). Después de recibir la segunda dosis de la vacuna de ARNm, la persona inmunodeprimida se considera completamente vacunada (143).

Con la vacuna Coronavac, se recomienda el uso de una serie de dos dosis. Se sugiere que se ofrezca una tercera dosis adicional de la vacuna Sinovac a personas de 60 años o más como parte de una extensión de la serie primaria (147). La OMS aconseja un intervalo de 2 a 4 semanas entre la primera y la segunda dosis de la serie primaria (147). Se puede considerar una dosis de refuerzo de 4 a 6 meses después de completar la serie de vacunación primaria (147).

Vacunas bivalentes

El objetivo de una vacuna de refuerzo bivalente es ampliar la respuesta inmunitaria a la variante de Ómicron que circula actualmente y mejorar la protección conferida por las vacunas contra la COVID-19 cuando se trate de enfermedad grave (148). Hay muchas vacunas bivalentes en fase de ensayo clínico, como mRNA-1273.211, mRNA-1273.617.2, mRNA-1273.213, mRNA-1273.529, NCT04927065 (149). La FDA autorizó las vacunas bivalentes COVID-19 Moderna y Pfizer-BioNTech para su uso como dosis de refuerzo en el grupo de edad de 5 años o más. Las vacunas bivalentes de Moderna y Pfizer-BioNTech contienen una proporción de 1:1 de ARNm de espiga de la cepa Wuhan y la cepa Ómicron BA.4/BA.5. Se ha indicado el uso de vacunas bivalentes dos meses después de completar la serie primaria o la primera vacunación de refuerzo (133). La vacuna bivalente de Pfizer-BioNTech consta de componentes BNT162b2 y BNT162b2 Omi (30 µg) que incluyen 15 µg de ARNm de pico ancestral (Wuhan) y 15 µg de ARNm de pico BA.1 (133, 134).

3.1.10. Generalidades de la vacuna contra el meningococo

La vacuna meningocócica hace referencia a cualquier vacuna utilizada para prevenir la infección por *Neisseria meningitidis*. Seis serogrupos (A, B, C, W-135, X e Y) representan la mayoría de las enfermedades meningocócicas en todo el mundo (150). Las vacunas meningocócicas conjugadas incluyen las tetravalentes (MenACWY-DT,

MenACWY-CRM y MenACWY-TT), así como las vacunas monovalentes A y C (150,151).

Hay tres tipos de vacunas meningocócicas disponibles (150–152):

- Vacunas de polisacáridos (MPV) que están disponibles en formulaciones bivalentes (A y C), trivalentes (A, C y W-135) y tetravalentes (A, C, W-135 e Y).
- Vacunas glicoconjugadas (MCV) que están disponibles como monovalente (A o C) y tetravalente (A, C, W-135 e Y).
- Vacunas contra el serogrupo B usando preparados de OMV.

Vacunas de polisacáridos (MPV): en una revisión Cochrane, la eficacia de la vacuna antimeningocócica polisacárida A fue del 95% en adultos y niños mayores de 5 años. En general, MPV tiene más del 85% de eficacia contra los serogrupos A y C en niños en edad escolar y adultos (150, 153). Se ha demostrado que MPV-4 (tetravalente) es inmunogénica contra los cuatro serogrupos en al menos el 93% de los adultos jóvenes (154).

De esta vacuna se han documentado varias limitaciones. Los polisacáridos son antígenos independientes de las células T que estimulan los linfocitos B (150, 153). Esta respuesta humoral es de corta duración y no posee una respuesta anamnésica, lo que explica la duración relativamente corta de la protección y la falta de memoria inmunológica de MPV (155, 156). Por lo tanto, se requiere repetir la vacunación cada 3 a 5 años, pero esto podría inducir una hiporreactividad

(157). A su vez, aunque los anticuerpos todavía pueden detectarse hasta 10 años en adultos sanos, su capacidad para neutralizar el organismo invasor puede disminuir con el tiempo (157, 158). Por último, dado que la transmisión nasofaríngea no se reduce sustancialmente con MPV, la transmisión de persona a persona de *N. meningitidis* por vía respiratoria no se interrumpe y, por lo tanto, no se puede proporcionar inmunidad colectiva en la población no vacunada (157).

Vacunas glicoconjugadas (MCV): a diferencia de MPV, MCV son inmunogénicos en la infancia (el grupo de edad con la mayor incidencia de enfermedad meningocócica), inducen niveles más altos de anticuerpos, brindan protección duradera, reducen la tasa de colonización nasofaríngea, brindan inmunidad colectiva y no inducen hiporreactividad después de dosis repetidas (150).

Conjugada tetravalentes

- **MenACWY-DT:** está aprobada como una serie de dos dosis para niños de 9 a 23 meses y como una dosis única en personas de 2 a 55 años. En adultos de 18 a 55 años, la no inferioridad de MenACWY-DT frente a MPV-4 se evaluó mediante la proporción similar de participantes con un aumento de al menos 4 veces en los títulos de SBA frente a cada uno de los 4 serogrupos (159, 160). Las reacciones adversas locales y sistémicas documentadas fueron similares para MenACWY-DT en comparación con MPV-4 (161).

- **MenACWY-CRM (Menveo):** un ensayo de 2010 demostró que los adultos sanos que recibieron MenACWY-CRM tenían respuestas inmunitarias más sólidas a los cuatro serogrupos en comparación con los sujetos que fueron vacunados con MenACWY-DT o MPV-4 (162).

- **MenACWY-TT (Nimenrix):** los estudios de fase II y III mostraron que una dosis única de MenACWY-TT fue altamente inmunogénica en niños pequeños, adolescentes y adultos un mes después de la vacunación (163). MenACWY-TT no mostró inferioridad frente a MPV-4 en términos de inmunogenicidad para los 4 serogrupos en adultos de 18 a 55 años, con títulos de anticuerpos significativamente más altos contra los serogrupos A, W-135 e Y un mes después de la vacunación (164).

Vacunas contra el serogrupo B usando preparados de OMV: las vacunas tetravalentes meningocócicas no contienen polisacáridos del serogrupo B y, por lo tanto, no confieren protección contra el serogrupo B, que es el predominante en los países desarrollados. La cápsula del serogrupo B es poco inmunogénica debido a la similitud estructural con la forma polisialilada de la molécula de adhesión de células neurales en los tejidos fetales (153,154). En enero de 2013, la Comisión Europea aprobó Bexsero, que es fabricada por Novartis Vaccines. Una evaluación de >1000 cepas meningocócicas B de cinco países europeos predijo que entre el 63 y el 90% estaría cubierto por esta vacuna (163).

4. Objetivo del consenso

Generar mediante un acuerdo de expertos de diferentes especialidades médicas y quirúrgicas recomendaciones de programas de inmunización para adultos y personas mayores con el fin de disponer de la mejor evidencia respecto a los esquemas de vacunación más apropiados para esta población.

Objetivos específicos

- Identificar los principales esquemas de vacunación para adultos y personas mayores a nivel mundial.
- Reconocer las principales recomendaciones de inmunización para adultos y personas mayores y la evidencia que la respalda.
- Generar recomendaciones respecto a los esquemas de vacunación que podrían resultar completos y apropiados para las personas mayores en Colombia.

5. Alcance

Este consenso hace recomendaciones de inmunización para los adultos de Colombia con especial énfasis en personas mayores.

6. Población objetivo

Todos los adultos y personas mayores en Colombia.

7. Usuarios del consenso

Este consenso está dirigido a todos los profesionales de la salud involucrados en la atención de adultos y personas mayores en Colombia.

8. Metodología

Se convocó a sociedades científicas colombianas de diferentes disciplinas y especialidades médicas y quirúrgicas, con el objetivo de generar mediante consenso recomendaciones soportadas en evidencia actualizada para la vacunación de la población adulta, con énfasis en las personas mayores. De esta forma, se creó un grupo desarrollador con representantes de nueve sociedades científicas, como expertos temáticos, y con epidemiólogos de la Fundación Santa Fe, como expertos metodológicos. El grupo desarrollador priorizó diez vacunas para generar recomendaciones de inmunización en el adulto, con énfasis en las personas mayores (tabla 2). Para cada una de las vacunas priorizadas, los expertos temáticos generaron preguntas abiertas basadas en una revisión no sistemática. Estas preguntas se usaron como el insumo de la revisión para definir las recomendaciones de inmunización para adultos y personas mayores más apropiadas en cada vacuna. Tras los ajustes necesarios, con cada una de estas preguntas se construyó una estructura PICOT y se conformaron las estrategias de búsqueda, ajustadas a cada una de las bases de datos y fuentes seleccionadas previamente.

Tabla 5. Vacunas aprobadas por la FDA para su distribución en Estados Unidos en la temporada 2023 (190)

Vacunas priorizadas para el Consenso
• Vacunas contra la influenza • Vacunas contra el neumococo • Vacunas contra la hepatitis B • Vacuna triple viral • Vacunas contra el herpes zóster • Vacunas contra difteria, tos ferina y tétanos (DPT) • Vacuna contra la fiebre amarilla • Vacuna contra el dengue • Vacunas contra el COVID-19 • Vacuna contra el meningococo

Fuente: elaboración propia

8.1. Revisión de la literatura

Con el objetivo de identificar evidencia relevante en relación con cada pregunta, se llevó a cabo una búsqueda de la literatura según los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones acogidas a la metodología GRADE (165, 166). Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, plataforma PubMed.
- EMBASE (Elsevier).
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley).
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx).
- Motor de búsqueda Google Scholar.

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave a partir de la pregunta en formato PICOT. Posteriormente, se diseñó una estrategia de rastreo compuesta por vocabulario controlado como términos (MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando todas sus variaciones. La indagación de estudios

primarios se basó inicialmente en revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, y guías de práctica clínica nacionales de los últimos 5 años. En caso de no obtener resultados suficientes para dar respuesta a las preguntas, se realizaron exploraciones de ensayos clínicos sin filtros de tiempo. Por último, si los ensayos clínicos no dieron respuesta, se realizó la búsqueda de estudios observacionales sin filtros de tiempo. Además de indagar en las bases de datos mencionadas, se usaron métodos de rastreo complementarios. Se realizó búsqueda de literatura gris en el motor de Google Scholar, consulta a expertos temáticos y averiguación manual “en bola de nieve” mediante la revisión de las listas de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

Una parte fundamental de esta revisión fue el análisis de las recomendaciones, indicaciones y calendarios de inmunización que están publicados en ministerios de salud de distintos países y en agencias internacionales y comités asesores de vacunación. Se usaron los motores de búsqueda de las páginas web de estas organizaciones con estrategias sencillas basadas en términos como ‘immunization schedule’, ‘Adults’, ‘Vaccination program’ y ‘Vaccine’ (tabla 3).

Tabla 3. Sitios de consulta para cada país u organización internacional

País u organización	Sitio de consulta
Estados Unidos	• The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) • Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
Canadá	• The National Advisory Committee on Immunization (NACI)
Francia	• Ministère de la Santé
Alemania	• Bundesministerium für Gesundheit: The Robert Koch Institute
España	• Ministerio de Sanidad
Argentina	• Gobierno de Argentina
Brasil	• Ministério da Saúde
Colombia	• Ministerio de Salud y Protección Social
Chile	• Ministerio de Salud de Chile
Australia	• Australian Government Department of Health and Aged Care
Nueva Zelanda	• Ministry of Health of New Zealand
Reino Unido	• National Health Service England • National Health Service Scotland
México	• Secretaría de Salud de México • Instituto Nacional de Salud Pública
Países Bajos	• Ministry of Health, Welfare and Sport
Italia	• Ministero della Salute
Israel	• Ministry of Health
Japón	• Ministry of Health, <u>Labour</u> and Welfare of Japan
Comisión Europea	• European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)
Organización Mundial de la Salud	• WHO- Vaccine Immunization
UNICEF	• The Vaccination Demand Observatory

Fuente: elaboración propia

Los resultados de las búsquedas se incluyeron en el programa de manejo de referencias bibliográficas RAYYAN, a través del cual se eliminaron referencias repetidas para su posterior cribado. Las referencias fueron tamizadas por cuatro revisores de forma independiente (JQ, EV, DL, AA), revisando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. Tras la tamización de todas las referencias, se comprobaron los acuerdos y desacuerdos del proceso por consenso entre los revisores. A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Finalmente, se obtuvieron los estudios que se llevaron a evaluación de riesgo de sesgo.

Se efectuó la evaluación del riesgo de sesgo por parte de dos investigadores (EV y JQ). Los documentos técnicos no fueron llevados a evaluación de sesgos. Para la evaluación de revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis se usó el instrumento ROBINS-I, según las recomendaciones del Cochrane Handbook for Systematic Review (167). Asimismo, para la evaluación del riesgo de sesgo de las guías de práctica clínica se usó el instrumento AGREEII, según las recomendaciones del manual metodológico del IETS (168). Para evaluar los ensayos clínicos aleatorizados, se usó el instrumento ROB 2 (169). Finalmente, para los estudios observacionales se utilizaron las herramientas de evaluación crítica del Joanna Briggs Institute (170).

8.2. Metodología del consenso

De acuerdo con la metodología propuesta en el 'Manual de Procesos Participativos del IETS', para profundizar en las preguntas clínicamente relevantes, se generó un proceso de votación con los expertos clínicos (171). Las recomendaciones preliminares construidas por los expertos metodológicos fueron enviadas a los expertos temáticos para su revisión y retroalimentación. Los expertos temáticos formularon comentarios de estas recomendaciones preliminares para que los metodólogos hicieran modificaciones, según fuera el caso. Posteriormente, las recomendaciones preliminares fueron presentadas en las reuniones de consenso y discutidas por todo el panel de expertos. Se logró un consenso formal bajo la metodología Delphi modificada. Para aceptar una recomendación, se requería el 80% de votos en el rango de 4 a 5 en una escala de Likert. La fuerza de la recomendación se calificó siguiendo los cánones del marco de Evidence to Decision (166). Durante las reuniones del consenso, la votación de las recomendaciones se elaboró empleando una escala Likert con valores de 1 a 5 que permitió que cada experto temático definiera su grado de acuerdo con las recomendaciones. Si más del 80% de los votos se encontraban en el intervalo de 4 a 5, la recomendación se consideraba aprobada y se incluía.

9. Recomendaciones de vacunación en personas mayores

9.1. Recomendaciones de vacunación contra la influenza

9.1.1. Pregunta 1

¿Existe beneficio de la vacunación rutinaria contra la influenza anual de todos los adultos con o sin factores de riesgo (18-64 años)?

Recomendación 1

Este consenso recomienda que todos los adultos (mayores de 18 años) deben vacunarse contra la influenza anualmente, de preferencia con vacunas tetravalentes. En caso de desabastecimiento, los adultos pueden recibir cualquier otra vacuna contra la influenza apropiada que se encuentre disponible.

Cuando el suministro de vacunas es limitado, los esfuerzos de vacunación deben centrarse en la inmunización de personas mayores de 60 años y/o con factores de riesgo.

Fuerza de la recomendación: débil a favor
Certeza de la evidencia: muy baja

Muchos países han establecido recomendaciones de vacunación para adultos y la mayoría de estas también incluyen pautas específicas para adultos mayores. La vacunación frente a la influenza suele recomendarse a personas con enfermedades de base y a ancianos con límites de edad heterogéneos entre 18 años y ≥ 65 años (172). Sin embargo, parece existir una creciente tendencia a la recomendación de la inmunización contra la influenza en amplios rangos de edad (11).

Para 2023, la ACIP recomienda la vacunación antigripal anual de rutina para todos los adultos que no tengan contraindicaciones (42). Otros países que recomiendan la vacunación contra influenza en todos los adultos son Polonia, Malta, Austria, Canadá y República Checa (172, 173). En

el caso particular de Canadá, el Comité Asesor Nacional sobre Inmunización (NACI) recomienda la vacunación anual contra la influenza para todas las personas adultas (observando las indicaciones y contraindicaciones de edad específicas del producto), con un enfoque particular en las personas con alto riesgo de hospitalización o complicaciones relacionadas con la influenza, las que pueden transmitir la influenza a individuos en alto riesgo, aquellas que brindan servicios comunitarios esenciales y personas en contacto directo durante las operaciones de sacrificio con aves de corral infectadas con influenza aviar (174). En Brasil, el Ministerio de Salud recomienda la vacunación para todos los adultos sanos; sin embargo, el esquema de vacunación solo incluye la inmunización en mayores de 60 años y adultos

con factores de riesgo (175). Por su parte, el Ministerio de Sanidad de España recomienda la vacunación en todos los adultos sanos que convivan o cuiden a personas con factores de riesgo para enfermedades graves derivadas de la infección por influenza (176).

La recomendación de vacunar a todos los mayores de 6 meses (lo que implica incluir en el esquema a todos los adultos) se basa en diversos consensos de expertos que han concluido que la inmunización general es una acción sanitaria segura y preventiva que beneficia a todos los grupos de edad (42). Desde 2010, la ACIP está a favor de una recomendación universal para la vacunación dado que considera que en Estados Unidos muchas personas en los grupos de mayor riesgo desconocen o subestiman su factor de riesgo (42). La ACIP también reconoce la practicidad y el valor de emitir un mensaje universal, simple y claro sobre la importancia de la vacunación contra la influenza con la esperanza de que esto elimine los impedimentos para la vacunación y amplíe la cobertura a todos los ciudadanos (177). Las epidemias de influenza también son una causa importante de muchos episodios de corta duración que conducen a la ausencia escolar y laboral. Por lo tanto, los programas de vacunación universal podrían impactar en los costos económicos y sociales de la influenza. Finalmente, el CDC considera que altas tasas de vacunación en la comunidad en general disminuyen la transmisibilidad del virus, en especial entre grupos vulnerables (177). En el caso canadiense, la universalización de la vacunación ha demostrado el aumento de las tasas

de vacunación en todas las edades (178, 179). Los resultados de experimentos naturales a gran escala en provincias canadienses como Ottawa sugieren que la vacunación universal puede ser una medida de salud pública eficaz para reducir la carga anual de influenza (178, 179). En México, las indicaciones de vacunación están en proceso de modificación, debido a que se considera que la creciente evidencia demuestra beneficios de la vacunación no sólo para los grupos de alto riesgo sino también para toda la población en general (180).

La personas mayores (≥ 65 años) tienen un mayor riesgo de enfermedad grave asociada con la influenza, hospitalización y muerte en comparación con las más jóvenes. El aumento de la susceptibilidad a la influenza y la reducción de la eficacia de la vacuna parecen tener su origen en la inmunosenescencia (181). Debido al funcionamiento reducido de las actividades leucocitarias tanto innatas como adaptativas, los problemas con las vacunas contra la influenza actuales se exacerban en los ancianos. Por tal motivo, se debe prestar mayor atención a la optimización de las vacunas contra la influenza en este grupo poblacional. En este sentido, la mayoría de los sistemas de salud recomiendan, e incluyen en sus esquemas de inmunización, la vacuna contra la influenza en personas mayores de 65 años. Este es el caso países como Francia, España, Irlanda, Italia, Bélgica, Croacia, Chipre, Dinamarca, Finlandia, Noruega y Japón (173, 182).

Algunos países incluyen en su esquema la vacuna contra influenza a edades menores como es el caso de Reino Unido, en donde se inmuniza a todos los mayores de 50 años. En Países Bajos, México, Argentina, Grecia y Alemania se indica la inmunización de todos los adultos mayores de 60 años (172). La mayoría de estos rangos de edad se definen según los consensos generados por los expertos de cada país en particular y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios de cada territorio.

Tabla 4. Edades límites en el esquema de vacunación contra influenza en adultos sin factores de riesgo en diversos países

País	Límite de edad
Estados Unidos	6 meses o más
Colombia	65 años o más
Canadá	6 meses o más
Reino Unido	50 años o más
España	65 años o más (todas las edades en adultos sanos que están en contacto con pacientes con factores de riesgo)
Irlanda	65 años o más
Italia	65 años o más
Croacia	65 años o más
Chile	65 años o más
Chipre	65 años o más
México	60 años
Dinamarca	65 años o más
Finlandia	65 años o más
Noruega	65 años o más
Brasil	60 años o más
Alemania	60 años o más
Grecia	60 años o más
Países Bajos	65 años o más

Fuente: elaboración propia

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación uno

Fuerza de la recomendación: débil a favor

Certeza de la evidencia: muy baja

Justificación: todas las personas ≥ 6 meses que no tengan contraindicaciones deben vacunarse anualmente. Sin embargo, la vacunación para prevenir la influenza es particularmente importante para las personas que corren un mayor riesgo de sufrir enfermedades graves y complicaciones a causa de la influenza y para las visitas ambulatorias, al departamento de emergencias o al hospital relacionadas con la influenza. Cuando el suministro de vacunas es limitado, los esfuerzos deben centrarse en la vacunación de personas con mayor riesgo de complicaciones médicas atribuibles a la influenza grave que no tienen contraindicaciones.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad (Yang, et al. 2018): los costos incrementales involucrados en el grupo vacunado en comparación con el grupo no vacunado fueron \$1195 para reducir una complicación adicional y \$805 para evitar una muerte adicional, lo que permitió la inmunidad colectiva.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

9.1.2. Pregunta 2

¿Cuál es el tipo de vacuna contra la influenza más apropiado para vacunar a los adultos?

Recomendación 2

Este consenso recomienda que las personas mayores de 60 años reciban preferentemente cualquiera de las siguientes vacunas contra la influenza: vacuna contra la influenza inactivada tetravalente (IIV4) o vacuna contra la influenza recombinante tetravalente (RIV4). No obstante, si no están disponibles, las personas mayores deben recibir cualquier otra vacuna contra la influenza apropiada para su edad.

Cuando el suministro de vacunas es limitado, los esfuerzos de vacunación con la tetravalente deben centrarse en la inmunización de personas mayores de 60 años y/o con factores de riesgo.

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: baja.

Existen los siguientes tipos básicos de vacuna contra la influenza:

- Vacuna inactivada contra la influenza (IIV).
- Vacuna viva atenuada contra la influenza (LAIV).
- Vacuna contra la influenza recombinante tetravalente (RIV4).
- Vacuna contra la influenza tetravalente cultivada en células (ccIIV4).

A su vez, se han desarrollado vacunas con dosis más altas o con sustancias adyuvantes. Las vacunas HD-IIV y RIV, son vacunas cuadrivalentes de dosis más alta, que contienen mayor cantidad de antígeno HA por virus en comparación con las vacunas de dosis estándar [60 µg para HD-IIV4 y 45 µg para RIV4, en comparación con 15 µg

para vacunas inactivadas de dosis estándar (43)]. La vacuna con adyuvante contiene 15 µg de HA por virus, de manera similar a las vacunas de dosis estándar sin adyuvante, pero contiene el adyuvante MF59 (39, 41, 43).

Comparación entre vacunas trivalentes y tetravalentes

Actualmente, en muchos esquemas las vacunas tetravalentes han reemplazado a las trivalentes. No obstante, aún no existe un consenso general entre los grupos técnicos asesores de inmunización para el uso preferencial de uno sobre otro. En esta revisión se buscó encontrar evidencia respecto a la evaluación comparada de la inmunogenicidad y la eficacia entre los dos tipos de vacunas.

Un metaanálisis de 2018 realizado en China evaluó la inmunogenicidad de la vacuna tetravalente inactivada en adultos de 18 a 64 años versus las vacunas trivalentes. Esta revisión incluyó un total de 8 estudios para evaluar seroprotección y seroconversión. Se determinó que, en la población de 18 a 64 años, la vacuna tetravalente inactivada fue equivalente inmunogénicamente en las tres cepas compartidas incluidas en la vacuna trivalente activada, mostrando un efecto inmunogénico superior en la cepa vacunal adicional.

Una revisión sistemática de 2022, con base en los datos acumulativos de 220 ensayos clínicos de vacunas, encontró que, en adultos y personas mayores, todas las vacunas contra la influenza, excepto la vacuna intradérmica trivalente inactivada, confirieron protección contra la influenza confirmada en laboratorio, en comparación con placebo o ninguna vacunación (183). En esta revisión, en el subgrupo de personas mayores (edad ≥ 61 años) solo 4-RIV mostró un efecto significativo sobre la influenza confirmada por laboratorio contra el placebo (183). El riesgo de sesgo de esta revisión fue bajo.

Por su parte, una revisión sistemática de 2021 mostró que en adultos de 18 a 64 años las vacunas tetravalentes no solo produjeron niveles de inmunogenicidad y seguridad similares a los de las vacunas trivalentes, sino que también tuvo una mejor inmunogenicidad contra las cepas de la vacuna contra la influenza B no incluidas en las trivalentes (184, 185). Otra revisión sistemática

de 2016 demostró que la vacuna cuadrivalente inactivada fue tan inmunogénica como la trivalente estacional, con una eficacia equivalente frente a las tres cepas compartidas incluidas en la trivalente y una inmunogenicidad superior frente al linaje B incluido únicamente en la cuadrivalente (184, 185). A su vez, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tipos de vacunas para eventos adversos locales y sistémicos agregados dentro de los 7 días posteriores a la vacunación (184, 185). El riesgo de sesgo de esta revisión fue bajo.

Existen estudios observacionales que parecen demostrar la superioridad de las vacunas tetravalentes para disminuir la probabilidad de desenlaces como hospitalización o visita a urgencias en los adultos mayores de 60 años (42, 186). No obstante, esta revisión sistemática no encontró otras revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis que evaluaran esta comparación.

Desde la perspectiva económica, en 2022 se publicó una revisión sistemática que identificó estudios de evaluación económica que evalúan la rentabilidad de las vacunas contra la influenza en adultos ≥ 65 años. Se incluyeron un total de 27 estudios. Hubo 18 comparaciones de vacuna inactivada tetravalente versus vacuna inactivada trivalente. El estudio indica que la vacuna tetravalente inactivada es rentable frente a la trivalente para un umbral WTP de \$50000 por año de vida ajustado por calidad (187). El riesgo de sesgo de esta revisión fue bajo. También en 2022, se publicó un análisis de rentabilidad que

buscó explorar el impacto y la rentabilidad de 27 programas de vacunación dirigidos a personas mayores en Europa. Este estudio usó un modelo de transmisión dinámica estructurado por edad para inferir infecciones por el virus de la influenza estacional específicas de edad calibradas para Inglaterra, Francia, Irlanda, Navarra, Países Bajos, Portugal, Escocia y España entre 2010/11 y 2017/18. El modelo exploró pasar a las personas mayores a vacunas trivalentes con adyuvante o de dosis alta o vacunas tetravalentes sin adyuvante y sin dosis alta. Se encontró que en las personas mayores, las cifras estimadas de infección por cada 100000 habitantes se reducen en una mediana de 150,8 cuando se trasladan a vacunas tetravalentes. Con 35.000 €/QALY ganados, el uso de vacunas mejoradas o tetravalentes en ancianos proporciona los beneficios netos medios más altos y aumenta las probabilidades de programas rentables en todos los entornos (188).

Comparación entre los distintos tipos de vacunas tetravalentes

Una revisión sistemática de 2022 incluyó 24 ensayos controlados aleatorios realizados en adultos de 18 a 64 años. La tasa de seroconversión para H1N1 fue más alta para vacuna tetravalente estándar, mientras que para las cepas restantes fue más alta para tetravalente con adyuvante de dosis baja. Para la tasa de seroprotección, la vacuna recombinante tetravalente registró los valores más altos para H3N2, mientras que, para las otras cepas, las vacunas tetravalentes basadas en

células lograron mejores resultados. En general, los QIV estándar y basados en células mostraron un buen perfil general de inmunogenicidad (189). El riesgo de sesgo de esta revisión fue bajo.

Uso de adyuvantes o dosis más altas

Los estudios observacionales encontraron que las vacunas con adyuvante MF59 son más eficaces que las vacunas sin adyuvante en las personas mayores (11). Ciertos estudios observacionales informaron un beneficio relativo para HD-IIV, RIV y aIIV de altas dosis y con adyuvante en comparación con las vacunas de dosis estándar sin adyuvante, particularmente en la prevención de hospitalizaciones asociadas a la influenza en pacientes mayores de 65 años (11). Los estudios que comparan directamente HD-IIV, RIV y aIIV entre sí son pocos y no respaldan la conclusión de que alguna de estas vacunas sea consistentemente superior a las otras a lo largo de las temporadas (11). Esta revisión no encontró otras revisiones que compararan las distintas vacunas tetravalentes con adyuvante o de altas dosis en los últimos cinco años.

Recomendaciones internacionales del uso de vacunas tetravalentes

El ACIP recomienda que los adultos ≥ 65 años reciban preferentemente cualquiera de las siguientes vacunas contra la influenza con dosis más altas o con adyuvante: vacuna contra la influenza inactivada tetravalente de dosis alta (HD-IIV4), vacuna contra la influenza recombinante

tetravalente (RIV4) o vacuna contra la influenza inactivada con adyuvante tetravalente (aIIV4) (42). En junio de 2022, el ACIP concluyó que estas tres vacunas son potencialmente más efectivas que las vacunas contra la influenza sin adyuvante de dosis estándar. Sin embargo, si ninguna de las tres vacunas está disponible, las personas mayores de 65 años deben recibir cualquier otra vacuna contra la influenza apropiada para su edad. A su vez, en pacientes menores de 65 años que tengan factores

de riesgo se recomienda el uso de IIV4 o RIV4 (según corresponda a la edad del receptor), adecuadas para individuos en todos los grupos de riesgo (42). Para las personas de 6 meses a 64 años, los CDC recomiendan cualquier producto de vacuna disponible apropiado para la edad. Se aprobaron nueve vacunas por la FDA para la temporada de gripe 2022-2023 en Estados Unidos. En 2023, todas las vacunas contra la influenza aprobadas por la FDA son tetravalentes (190).

Tabla 5. Vacunas aprobadas por la FDA para su distribución en Estados Unidos en la temporada 2023 (190)

Nombre de la vacuna	Rango de edad
Afluria Quadrivalent	6 meses o más
Fluad Quadrivalent	65 años o más
Fluarix Quadrivalent	6 meses o más
Flublok Quadrivalent	18 años o más
Flucelvax tetravalente	6 meses o más
FluLaval tetravalente	6 meses o más
FluMist Quadrivalent	2-49 años
Tetravalente de dosis alta de Fluzone	65 años o más
Fluzone Quadrivalent	6 meses o más

Fuente: elaboración propia

Por su parte, el NACI recomienda en personas ≥ 65 años el uso de cualquiera de los siguientes biológicos: vacuna inactivada trivalente adyuvada, vacuna inactivada trivalente de dosis alta, vacuna antigripal inactivada tetravalente y vacuna antigripal inactivada tetravalente de dosis alta (174). Todas las vacunas recomendadas en el Reino Unido para su uso en 2022 y 2023 son vacunas tetravalentes. El National Health System (NHS) recomienda la vacunación en personas mayores de 65 años con los siguientes biológicos: Vacuna tetravalente con adyuvante y vacuna recombinante tetravalente. En caso de no existir disponibilidad de estos biológicos, el NHS recomienda el uso de vacuna contra la influenza tetravalente basada en células (191).

Los Ministerios de Salud de Nueva Zelanda,

México, Brasil, Argentina, Chile, Inglaterra, Brasil y Australia recomiendan el uso de vacunas tetravalentes en personas mayores de 65 años. La recomendación general en Bélgica, Bulgaria, Luxemburgo, República Checa, Irlanda, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Eslovenia, Países Bajos, Islandia y Noruega, es la inmunización con vacunas tetravalentes en todas las personas mayores (173). Del mismo modo, el esquema de vacunación de personas mayores en Japón incluye únicamente el uso de vacunas tetravalentes (182). En contraste, Grecia, Italia, Hungría, Liechtenstein, Portugal, Suecia y Rumania siguen recomendando el uso de vacunas trivalentes en población mayor de 65 años. El esquema polaco de vacunación recomienda la inmunización con vacunas trivalentes en los pacientes mayores de 55 años (173).

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación dos

Fuerza de la recomendación: débil a favor

Certeza de la evidencia: baja

Justificación: las vacunas cuadrivalentes son tan inmunogénicas como las trivalentes estacionales, con una eficacia equivalente frente a las tres cepas compartidas incluidas en la trivalente y una inmunogenicidad superior frente al linaje B incluido únicamente en la cuadrivalente. La seguridad es comparable.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad (Yang, et al. 2018): los costos incrementales involucrados en el grupo vacunado en comparación con el grupo no vacunado fueron \$1195 para reducir una complicación adicional y \$805 para evitar una muerte adicional, lo que permitió la inmunidad colectiva.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

9.1.3. Pregunta 3

¿Existe beneficio en el uso de la vacuna contra la influenza en pacientes con enfermedad coronaria o alto riesgo cardiovascular?

Recomendación 3

Este consenso recomienda que la vacuna tetravalente contra la influenza debe indicarse en todos los pacientes adultos con enfermedad coronaria e incorporarse como una faceta esencial de la atención temprana posterior al infarto del miocardio como prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores.

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: moderada.

Parece existir evidencia creciente que sugiere que la vacunación contra la influenza se asocia con un menor riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales y con una reducción del riesgo en pacientes con enfermedad coronaria. Un metaanálisis, publicado en 2022, que incluyó 6 ensayos clínicos aleatorios con 9001 adultos que fueron asignados al azar a la vacunación contra la influenza frente a un placebo equivalente o atención estándar, demostró que el 3,6% de los pacientes vacunados desarrollaron un evento cardiovascular adverso mayor dentro de los 12 meses en comparación con el 5,4% de los que recibieron placebo o control (192). En este mismo año fue publicado un metaanálisis que buscó evaluar la seguridad y eficacia de la vacunación contra la influenza en pacientes con infarto agudo

de miocardio. Este estudio encontró, en un análisis combinado de ocho ECA (con un total de 14420 pacientes), que la vacuna contra la influenza, en comparación con el control/placebo, se asoció con un riesgo significativamente menor de eventos cardiovasculares adversos mayores en el seguimiento a pacientes con eventos coronarios recientes [menores de 72 años (193)]. Otro metaanálisis de 2022 buscó evaluar el efecto de la vacuna contra la influenza en los resultados cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria. Este estudio incluyó cinco ECA con 4211 pacientes y encontró, con una certeza baja de la evidencia, que la vacuna contra la influenza redujo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores, mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular en comparación con el grupo control (194). El riesgo de sesgo de estas revisiones fue bajo.

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación tres

Fuerza de la recomendación: débil a favor

Certeza de la evidencia: Moderada

Justificación: las vacunas cuadrivalentes son tan inmunogénicas como las trivalentes estacionales, con una eficacia equivalente frente a las tres cepas compartidas incluidas en la trivalente y una inmunogenicidad superior frente al linaje B incluido únicamente en la cuadrivalente. La seguridad es comparable.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: no hay evidencia.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

9.1.4. Pregunta 4

¿Cuál es la época del año en la cual se debe vacunar a los adultos y personas mayores contra la influenza?

Punto de buena práctica

Este consenso considera que en Colombia se debe recomendar la intensificación de campañas de inmunización contra influenza durante los meses de mayo, junio y julio del año, tras el inicio de la distribución de las vacunas actualizadas para el año en curso.

Los consensos de algunos países definen la recomendación de una época en particular en función a su localización geográfica y la estacionalidad de las temporadas de influenza. Debido a que el momento del inicio, el pico y la disminución de la actividad de la influenza varían, parece imposible predecir el momento ideal para comenzar a vacunar cada temporada. Las recomendaciones actuales de la OMS dependen principalmente de si las poblaciones objetivo se encuentran en el hemisferio norte o sur (23).

Aunque la OMS recomienda que la elección de la formulación que se utilizará en las áreas ecuatoriales se guíe por consideraciones epidemiológicas, se considera existe muy poca información disponible para generar una recomendación concreta (195). Para el hemisferio norte, la vacunación generalmente comienza en septiembre de cada año y finaliza en diciembre o unas semanas más tarde (23). Para el hemisferio sur, la vacunación generalmente comienza en abril y finaliza en mayo o unas semanas más tarde (195).

La ACIP recomienda ofrecer la vacunación durante septiembre u octubre debido a que las vacunas contra la influenza suelen estar disponibles a partir de julio o agosto (42, 181). A su vez, se espera que los pacientes tengan una inmunidad renovada para los meses de invierno (42). Algunos estudios observacionales han informado disminuciones en la efectividad de la vacuna con el aumento del tiempo posterior a la vacunación dentro de una sola temporada de influenza (11). Un análisis de varias temporadas (2011–12 a 2014–15) de la Red de Efectividad de la Vacuna contra la Influenza de los EE. UU. (US Flu VE) encontró que la efectividad de la vacuna disminuyó aproximadamente un 7% por mes para la influenza A (H3N2) y la influenza B y entre un 6 y 11% por mes para influenza A(H1N1) pdm09 (42). En este sentido, las autoridades sanitarias estadounidenses recomiendan que los esfuerzos de los programas de inmunización

deben estructurarse para optimizar la cobertura de vacunación antes de que comience la actividad de influenza en la comunidad. Sin embargo, la vacunación debe continuar después de octubre y durante toda la temporada de influenza.

Esta revisión no encontró otras recomendaciones respecto a las épocas del año ideales para vacunar contra influenza emitidas por autoridades sanitarias globales o los ministerios de salud consultados. De otro lado, no se hallaron recomendaciones particulares en revisiones sistemáticas o consensos de expertos. Las recomendaciones respecto a este aspecto suelen responder a las condiciones epidemiológicas usuales de los países, a la época en que se inicia la distribución de vacunas contra la influenza y al pragmatismo que debe caracterizar a los programas de vacunación.

9.2. Recomendaciones de vacunación contra el neumococo en adultos

9.2.1. Pregunta 1

¿Qué tipo de esquema de vacunación contra el neumococo se recomienda para los adultos y personas mayores?

Recomendación 1

Dada la no disponibilidad de la vacuna contra el neumococo PCV20 ni la PCV15, este consenso recomienda la vacunación para todas las personas mayores de 60 años con un esquema de PCV13 seguida de una dosis única de PPSV23, con un lapso aproximado de un año.

Se insta a las autoridades sanitarias a considerar la implementación del uso de vacunas contra el neumococo PCV15 y PCV20 en personas mayores.

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: baja.

Recomendación 2

No se recomienda la vacunación rutinaria y universal contra el neumococo para todos los adultos menores de 60 años, sin factores de riesgo e inmunocompetentes.

Fuerza de la recomendación: débil en contra.

Certeza de la evidencia: muy baja.

En 2021, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) recomendó el uso de PCV20 sola o PCV15 en serie con PPSV23 para todas las personas mayores ≥ 65 años y para adultos de 19 a 64 años con ciertas afecciones médicas subyacentes u otros factores de riesgo que no habían recibido previamente una PCV o cuyo

historial de vacunación anterior es desconocido (196). Antes de esto, se recomendaba el uso de PCV13 y PPSV23 para adultos y personas mayores y las recomendaciones variaban según la edad y los grupos de riesgo. Con esta recomendación se espera que el uso de PCV20 solo o PCV15 en serie con PPSV23 reduzca la incidencia de enfermedad

neumocócica en personas ≥ 65 años y en adultos de 19 a 64 años con ciertas afecciones subyacentes (196). El ACIP considera que los hallazgos de los estudios sugieren que la inmunogenicidad y la seguridad de PCV20 solo o PCV15 en serie con PPSV23 son comparables a PCV13 solo o PCV13 en serie con PPSV23 (196).

El límite de edad para la vacunación contra el neumococo en Estados Unidos (≥ 65 años) se basa en estudios de costoefectividad. A pesar de que las tasas de enfermedad grave y muerte ascienden drásticamente a partir de los 50 años, los análisis han sugerido que iniciar la vacunación a esa edad no sería rentable (197).

Por su parte, el Comité Asesor Nacional sobre Inmunización (NACI) de Canadá recomienda una dosis única de vacuna PCV20 para todas las personas mayores de 65 años, para los adultos de 50 a 64 años que viven con factores que los exponen a mayor riesgo de enfermedad neumocócica y para los adultos de 18 a 49 años con inmunocompromiso, siempre y cuando no hayan sido vacunados previamente con una vacuna neumocócica (49). Asimismo, el NACI indica que se puede ofrecer una dosis única de PCV15 seguida de una dosis única de PPSV23 como alternativa a PCV20. Para adultos que hayan recibido previamente una vacuna antineumocócica, NACI recomienda una sola dosis de PPSV23. Finalmente, en personas mayores de 65 años que hayan recibido PPSV23 solo o PCV13 seguida de PPSV23, con una antigüedad mayor a 5 años desde la última dosis de una vacuna antineumocócica, se recomienda una sola dosis PCV20 (49).

En Austria y Hungría, se recomienda la vacunación de personas mayores de 60 años con PCV13 y PPSV23 con un año de diferencia (198). En Bélgica, Eslovenia y Estonia se indica la vacunación en todas las personas mayores de 65 años con PCV13 y PPSV23 con un año de diferencia (198). En Bulgaria se indica el mismo esquema para todos los adultos a partir de los 50 años. Es de resaltar que, en ninguno de estos países, la vacuna antineumocócica es cubierta por los planes de salud (198). En Alemania y Noruega se recomienda la vacunación de todas las personas mayores a partir de los 60 años con PPSV23 únicamente (198). En Grecia, se indica el uso de PCV20 en todas las personas mayores a partir de los 65 años (198). En Italia, el plan nacional de salud financia la vacunación de todas las personas mayores de 65 años con PCV13 y PPSV23 con un año de diferencia. En Islandia se indica una dosis de vacuna de polisacáridos o vacuna PCV20, si la vacuna de polisacáridos no está disponible, a partir de los 60 años (198).

En Argentina, el esquema en mayores de 65 años indica la aplicación de PCV13 y PPSV23 con un año de diferencia (199). En el caso de México, se recomienda la vacunación con PPSV23 cada 5 años en personas mayores de 65 años (200). Del mismo modo, en España se indica la vacunación sistemática a partir de los 65 años con PPSV23 y no se recomiendan dosis periódicas de recuerdo excepto en determinadas situaciones de riesgo. En España, la vacuna conjugada PCV13 está indicada en la población adulta de grupos de riesgo (201).

La introducción de vacuna conjugada antineumocócica 13-valente (PCV13), ha tenido un efecto significativo en la reducción de la carga de enfermedad causada por la infección por *Streptococcus pneumoniae* a nivel mundial. Una revisión sistemática de 2019 buscó resumir los datos disponibles y evaluar el cambio en la incidencia de la Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) en adultos tras la introducción de PCV13 (58). Para ello realizaron una búsqueda bibliográfica sistemática desde enero de 1946 hasta mayo de 2017 de ensayos controlados aleatorios y estudios observacionales que informaron la incidencia de ENI, enfermedad neumocócica no invasiva, hospitalizaciones y mortalidad en adultos durante los períodos antes y después de la introducción de PCV13. De 3306 registros, se incluyeron 29 estudios observacionales y 2033961 casos. Se observaron tasas de ENI significativamente más bajas después de la introducción de PCV13 en personas mayores de 65 años. Sin embargo, este estudio evidenció una TIR significativamente más alta para los serotipos no incluidos en la vacuna, especialmente entre las personas mayores (58).

Un esquema ampliamente utilizado en varios países es el uso de la vacuna PCV13 seguida de una dosis única de PPSV23, en personas mayores de 65 años, con el fin de disminuir el riesgo de enfermedad invasiva. Se conoce la baja eficacia de la PCV13 sola para proteger contra enfermedad invasiva. Un metaanálisis de 2022, que incluyó 8 ensayos clínicos aleatorizados, demostró una reducción de la ENI en población mayor y de alto riesgo vacunada con PPSV23 y PCV13 (52). El efecto protector puede ser menor en personas mayores

de 80 años y en personas con comorbilidades (52). No obstante, en un estudio de 2007 que mostró una ventaja de la estrategia secuencial PCV-PPSV23 sobre PPSV23 8 semanas después de la vacuna de polisacáridos, el beneficio del refuerzo ya no estaba presente después de 6 meses (202). En esta revisión no encontramos evidencia consistente de un efecto de refuerzo de la administración de PPSV23 después de PCV13. A su vez, los serotipos neumocócicos contenidos en la vacuna PCV13 están desapareciendo de la población, lo que puede significar su eventual obsolescencia (203). Debido a que la reducción de la enfermedad relacionada con la cepa PCV13 en adultos se atribuye principalmente a la reducción general en la circulación de las cepas PCV13 como consecuencia de la vacunación generalizada en niños, la justificación para vacunar a todas las personas mayores inmunocompetentes con una vacuna conjugada PCV13 se vuelve menos clara (203).

La vacunación con PCV y la subsiguiente reducción en la portación nasal de los serotipos de PCV parece crear un nicho ecológico para los serotipos no vacunales (56, 197). El uso generalizado de vacunas antineumocócicas conjugadas ha provocado la aparición de cepas de reemplazo: serotipos neumocócicos no vacunales que han aparecido como colonizadores de la nasofaringe (59). Varios otros serotipos han aumentado mucho en prevalencia desde la introducción de PCV13, en especial en la población de personas mayores (53, 204).

Una vacuna antineumocócica conjugada 20-valente ha sido autorizada recientemente como inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva y la neumonía causada por *S. pneumoniae* en adultos. PCV20 contiene todos los componentes de PCV13 con la adición de conjugados de polisacáridos de siete serotipos más, seleccionados en función de su distribución geográfica generalizada y prevalencia relativa como causa de enfermedad neumocócica (205). Debido al reemplazo de serotipos luego de la introducción de PCV7 y PCV13, una proporción considerable de la enfermedad neumocócica actualmente está causada por los serotipos de PCV20. En Europa, los siete serotipos adicionales representaron el 37,6% de los casos de ENI en 2018 (206).

Una revisión sistemática de 2023 analizó la eficacia y seguridad de la vacuna antineumocócica 20-valente en personas mayores, identificando dos ensayos controlados aleatorios que evaluaron la inmunogenicidad y la seguridad de PCV20 en personas de 65 años y más, uno en una población previamente vacunada con PPSV23 y otro en una población sin vacuna previa (50). Ambos ensayos demostraron que PCV20 provocó una respuesta inmunitaria sólida un mes después de la vacunación. PCV20 fue bien tolerada con eventos adversos similares a las formulaciones anteriores de vacunas neumocócicas (50).

Un estudio de carga de enfermedad en Estados Unidos, publicado en 2022, sugiere que a los 2 y 7 serotipos adicionales cubiertos por PCV15 y PCV20 se les atribuyeron 550475 y 991220 casos

anuales de enfermedad neumocócica, así como 1425 y 3226 muertes anuales, respectivamente (207). Esta carga clínica se traduce en costos económicos considerables que van desde \$ 903 a \$ 1928 millones de dólares que podrían abordarse potencialmente con PCV15 y PCV20 (207). Los serotipos adicionales incluidos en PCV20 contribuyen sustancialmente a la carga clínica y económica en la población adulta de Estados Unidos (207). Este estudio sugiere que, a pesar del éxito del programa nacional de inmunización pediátrica PCV13 y la mayor aceptación de PCV13 y la vacuna de polisacárido 23-valente en adultos, se necesita una cobertura más amplia de serotipos de PCV en todas las edades para reducir aún más la carga de enfermedad neumocócica (207).

En un estudio de aislamientos de personas con ENI en 2017, el 31,2% eran serotipos no PCV13 cubiertos por PCV20. En 2018 y 2019, de los serotipos recuperados de adultos mayores de 18 años con ENI, solo del 27 al 30% se incluyeron en PCV13 y 35 a 43% en PPSV23 (196). En un estudio prospectivo de 1482 adultos con neumonía neumocócica, el 37% se debió a serotipos de PCV13 y un 27% y un 8% adicionales se debieron a serotipos exclusivos de PCV20 y PPSV23, respectivamente (54). Estos datos ayudan a explicar por qué organizaciones como la ACIP y el NACI prefieren el uso de PCV20 a PCV13 (49, 196).

Tras una revisión rápida, se encontraron algunos estudios económicos que evalúan el beneficio del uso de PCV20. Un estudio danés de 2020 evaluó la rentabilidad de vacunar a adultos daneses en diferentes grupos de edad y el riesgo

de enfermedad neumocócica con PCV20 en comparación con la vacuna PPSV23 (208). Los resultados mostraron que en todos los escenarios se redujo la incidencia y mortalidad de la enfermedad neumocócica al vacunar con PCV20, lo que se tradujo en menores costos (208). Para el grupo objetivo de la vacuna de adultos ≥ 18 años con riesgo moderado o alto y todas las personas de 65 años y más, tanto en el caso de PPSV23+PCV20 en comparación con PPSV23, como en el caso de PCV20 en comparación con PPSV23, se encontró que la vacunación con PCV20 era una estrategia dominante ganando 1350 o 5821 años de vida ajustados por calidad (AVAC) respectivamente, y

reduciendo los costos totales en 60 o 396 millones de euros, respectivamente, en comparación con la vacunación PPSV23 sola (208). Asimismo, un estudio de costo efectividad japonés de 2022 encontró que, en comparación con el programa de vacunación actual (PCV13 + PPSV23), el programa de vacunación PCV20 ganó más QALY con menos costo (209). Los autores consideran que el programa de vacunación PPSV23 con el programa de vacunación PCV20 ahorra costos. También consideran que reemplazar el actual programa japonés con un programa de inmunización de una sola dosis de PCV20 para personas mayores de 65 años en Japón es altamente rentable(209).

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación uno

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: baja.

Justificación: en adultos de 19 a 64 años con ciertas afecciones subyacentes, los serotipos de PCV13 representaron el 30% de las ENI; los serotipos exclusivos de PCV15, PCV20 y PPSV23 causaron el 13%, 28% y 43% de la ENI, respectivamente. Se espera que el uso de PCV20 solo o PCV15 en serie con PPSV23 reduzca la incidencia de enfermedad neumocócica en personas ≥ 65 años y en aquellas de 19 a 64 años con ciertas afecciones subyacentes. Los hallazgos de los estudios sugirieron que la inmunogenicidad y la seguridad de PCV20 solo o PCV15 en serie con PPSV23 fueron comparables a PCV13 solo o PCV13 en serie con PPSV23. Los estudios de costo-efectividad demostraron que el uso de PCV20 solo o PCV15 en serie con PPSV23 para personas mayores a la edad de 65 años ahorró costos.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.

- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.

- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.

- Valores y preferencias: no hay evidencia.

- Costo efectividad: Olsen et al, 2020: un estudio danés de 2020 evaluó la rentabilidad de vacunar a adultos daneses en diferentes grupos de edad y

el riesgo de enfermedad neumocócica con PCV20 en comparación con la vacuna PPSV23 (28). Los resultados mostraron que en todos los escenarios se redujeron la incidencia y mortalidad de la enfermedad neumocócica al vacunar con PCV20, lo que se tradujo en menores costos.

- Equidad: no hay evidencia.

- Aceptabilidad: no hay evidencia.

- Factibilidad: no hay evidencia.

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación dos

Fuerza de la recomendación: débil en contra.

Certeza de la evidencia: muy baja.

Justificación: no hay evidencia que respalde el uso de vacunas contra el neumococo en personas menores de 60 años e inmunocompetentes.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.

- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.

- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.

- Valores y preferencias: no hay evidencia.

- Costo efectividad: no hay evidencia.

- Equidad: no hay evidencia.

- Aceptabilidad: no hay evidencia.

- Factibilidad: no hay evidencia.

9.2.2. Pregunta 2

¿Existe beneficio en la revacunación o aplicación de dosis de refuerzo contra el neumococo en adultos y personas mayores?

Recomendación 3

No se recomienda la revacunación con ninguna vacuna contra el neumococo en personas mayores de 60 años.

Fuerza de la recomendación: débil en contra.
Certeza de la evidencia: muy baja.

Existen autores que indican repetir la vacunación con PPSV23 cada 5 a 10 años a todos los adultos que recibieron una formulación anterior de PCV y PPSV23 (210–212). La recomendación de los autores para la revacunación cada 5 a 10 años se basa en estudios que muestran una disminución de los anticuerpos y una disminución de la eficacia después de la vacunación con PPSV23 (213, 214). Se sospecha que ninguna vacuna neumocócica brindará protección de por vida y se han considerado beneficios potenciales de la revacunación repetida con PPSV23 cada 5 a 10 años. Dado que no hay datos sobre la revacunación con PCV, los autores solo recomiendan la vacunación con PPSV23 (215, 216). Ni el NACI ni la ACIP recomiendan dosis adicionales de vacunas neumocócicas PPSV23 (196).

Nuestra revisión no encontró nuevas revisiones en los últimos 5 años que evalúen la efectividad clínica, la inmunogenicidad y la seguridad de la revacunación con PPSV23 en personas mayores. Una revisión sistemática de 2016 buscó evaluar sistemáticamente la efectividad y seguridad de la revacunación con PPSV-23 (217). Esta revisión incluyó 14 estudios observacionales de los cuales 10 tenían un diseño prospectivo y analizaron datos sobre los mismos individuos después de una primera y una segunda dosis de PPSV-23 administrada de 1 a 10 años más tarde. Ninguno de los estudios informó datos sobre la efectividad clínica. Los estudios de inmunogenicidad revelaron que durante los primeros dos meses los niveles de anticuerpos tendían a ser más bajos después de la revacunación en comparación con la vacunación primaria. A partir de entonces, no se observaron diferencias obvias en los niveles de anticuerpos

(217). En comparación con la vacunación primaria, la revacunación se asoció con un mayor riesgo de eventos adversos locales y sistémicos que, sin embargo, generalmente fueron leves y autolimitados (217). Esta revisión concluye que todavía faltan datos que comparen la efectividad de la vacunación primaria versus la revacunación con PPSV-23, porque no hay estudios con puntos finales clínicos (217). Los autores sugieren que es probable que la revacunación con PPSV-23 induzca niveles de anticuerpos a largo plazo comparables con los que se obtienen después de la vacunación primaria (217). Dada la alta carga de enfermedad y la disminución de la inmunidad inducida por la vacuna, se podría considerar la revacunación con PPSV-23 en los ancianos. El estudio indicó que se necesitaban con urgencia ensayos controlados aleatorios con un poder estadístico adecuado que utilicen criterios de valoración clínicos (217). No obstante, tras una revisión rápida, no encontramos

ECA que hayan evaluado la revacunación en los últimos 5 años.

Otro factor por considerar es la indicación de revacunación en adultos receptores de vacunas antineumocócicas anteriores. El ACIP indica que los adultos que solo han recibido la vacuna PPSV23 deben recibir PCV20 (o PCV15 si PCV20 no está disponible) al menos un año después de PPSV23. Si los adultos solo han recibido PCV13, deben recibir PCV20 (o PPSV23 si PCV20 no está disponible) al menos un año después de recibir PCV13. Aquellos que recibieron PCV13 y PPSV23 antes de los 65 años deben recibir PCV20 o PPSV23 (si PCV20 no está disponible) ≥ 5 años después de su última dosis de vacuna neumocócica (214). No encontramos revisiones sistemáticas recientes que evalúen la inmunogenicidad, la efectividad clínica o la seguridad de estas indicaciones. Tras una revisión rápida, tampoco se encontraron ensayos clínicos u observacionales que evalúen estas indicaciones.

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación tres

Fuerza de la recomendación: débil en contra.

Certeza de la evidencia: muy baja.

Justificación: es probable que la revacunación con PPSV-23 induzca niveles de anticuerpos a largo plazo comparables a los que se obtienen después de la vacunación primaria. No obstante, no existe evidencia que evalúe el beneficio de la revacunación en desenlaces clínicos críticos. No se encontraron ensayos controlados que utilicen criterios de valoración clínicos para evaluar el beneficio de la revacunación.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: no hay evidencia.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

9.3. Recomendaciones para la vacunación contra hepatitis B en adultos

9.3.1. Pregunta 1

¿Para qué rangos de edad está recomendada la vacunación contra hepatitis B en adultos sanos y sin factores de riesgo?

Recomendación 1

Este consenso no recomienda la vacunación universal contra hepatitis B en adultos sanos y sin factores de riesgo de contagio o complicaciones.

Fuerza de la recomendación: débil en contra.
Certeza de la evidencia: muy baja.

En adultos sanos, el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda que los adultos de 19 a 59 años y los adultos ≥ 60 años con factores de riesgo de hepatitis B deben recibir vacunas contra la hepatitis B, y que los adultos ≥ 60 años sin factores de riesgo conocidos de hepatitis B pueden recibir vacunas contra la hepatitis B (71, 218). El National Advisory Committee on Immunization (NACI) recomienda la vacunación para todos los adultos que vivan o provengan de poblaciones o comunidades en las que la hepatitis

B es altamente endémica (219). El NACI indica que todos los adultos con mayor riesgo de exposición o complicaciones por la infección por hepatitis B deben recibir el esquema de vacunación (219). No obstante, no existe recomendación para adultos sanos sin factores de riesgo. El esquema canadiense no incluye la vacunación contra la hepatitis B en este grupo.

En España, el Ministerio de Sanidad recomienda la vacunación a las personas adultas con riesgo

personal u ocupacional de adquirir la infección y en profilaxis postexposición percutánea a fluidos corporales (220). En Argentina, desde 2012 se ha comenzado a vacunar gratuitamente contra la hepatitis B a toda la población con el objetivo de avanzar en el proceso de control y eliminación de esta enfermedad (221). Por el contrario, en México, Chile, Colombia y Brasil solo está indicada en adultos con factores de riesgo y no se encuentra cubierta por el plan de inmunización. Según datos del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), ningún país perteneciente a la Comisión Europea tiene indicada la vacunación contra hepatitis B en adultos sanos y sin factores de riesgo, sin importar el rango de edad (220). En Nueva Zelanda se financia la vacunación con recursos públicos solo en adultos con alto riesgo (222).

La recomendación de la ACIP se deriva de la baja tasa de inmunidad contra la hepatitis B entre adultos en los Estados Unidos, un aumento en la incidencia de infección aguda entre adultos de 40 años en los últimos años y el hecho de que muchas personas pueden no reconocer que están en riesgo

de infección (71, 218). La cobertura de vacunación contra la hepatitis B entre adultos con factores de riesgo ha sido subóptima (71). En 2018, la cobertura autoinformada (≥ 3 dosis) fue del 33% entre adultos con enfermedad hepática crónica, del 38,9% entre viajeros a países donde las infecciones por VHB han sido endémicas desde 1995, del 33% entre adultos con diabetes de 19 a 59 años y 67% entre el personal de salud (71). Los CDC buscan que una recomendación universal para la vacunación podría aumentar el número de personas que reciben la vacuna antes del inicio de la enfermedad hepática crónica y otras comorbilidades (71, 223). A su vez, el ACIP considera que el aumento de la cobertura de la vacuna contra la hepatitis B que puede resultar de las recomendaciones universales también puede reducir el estigma del paciente para revelar los factores de riesgo, facilitar que los proveedores implementen las recomendaciones en la práctica y promover los objetivos de equidad en salud (223).

Esta revisión no encontró estudios que recomienden o avalen la vacunación universal contra la hepatitis B de adultos jóvenes.

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación uno

Fuerza de la recomendación: débil en contra.

Certeza de la evidencia: muy baja.

Justificación: aunque Colombia es un país de moderada endemia de Hepatitis B y, aun cuando se presume que la tasa de vacunación en población con factores de riesgo es baja (no se hallaron mediciones oficiales), no existe certeza que soporte la recomendación universal de la vacunación contra la hepatitis B en adultos jóvenes sanos y de bajo riesgo de contagio o complicaciones. Esta revisión no encontró suficiente evidencia que soporte esta recomendación y solo dos países (de los revisados) incluyen en sus planes de inmunización programas de vacunación universal. Los argumentos que soportan una estrategia de vacunación universal no se han evaluado a través de estudios observacionales o ensayos clínicos y, por supuesto, no existe ninguna revisión o metaanálisis que los analice.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: no hay evidencia.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

9.3.2. Pregunta 2

¿Cuál es la vacuna más apropiada para la inmunización contra hepatitis B de adultos sanos? Para la mayoría de las personas, cualquiera de las

vacunas disponibles es adecuada y eficaz, y la elección de la vacuna suele estar dictada por las pautas locales y la disponibilidad. En general, los esquemas consultados recomiendan una de las tres vacunas de antígeno único derivadas de levadura recombinante disponibles para personas mayores de 18 años. Organizaciones como el ACIP, el NACI o el ECDC no indican una preferencia con respecto a qué vacuna derivada de levadura usar para adultos sanos o sin factores de riesgo. En general, los países europeos y latinoamericanos siguen usando las vacunas recombinantes contra la hepatitis B que usan un adyuvante de aluminio (Engerix-B, Recombivax HB) para la mayoría de las personas. Existe una amplia experiencia con estas vacunas y son seguras e inmunogénicas en

la mayoría de los adultos sanos. Están ampliamente disponibles y a un costo menor que las vacunas más nuevas.

Una revisión sistemática de 2018 analizó 30 años de datos de inmunogenicidad y seguridad para las vacunas convencionales en poblaciones adultas (63). Esta revisión indica que la vacunación primaria de 3 dosis de personas sanas generalmente se asocia con tasas de seroprotección del 90% o más, aunque la seroprotección disminuye con la edad. Los programas acelerados de 0, 1, 2 meses o 0, 7 y 21 días requieren la dosis de refuerzo recomendada para lograr tasas similares de seroprotección (63). También se observaron tasas más bajas de seroprotección en adultos con enfermedades crónicas subyacentes y con un sistema inmunitario debilitado (63). La vacuna convencional tiene un perfil de seguridad clínicamente aceptable en todas las poblaciones estudiadas, incluidas las personas con comorbilidades subyacentes e inmunosupresión (63).

Los ensayos clínicos que compararon la vacuna recombinante que usa un adyuvante inmunoestimulador novedoso (HepB-CpG) con la convencional (Engerix-B) encontraron que los niveles seroprotectores de anti-HBs (>10 miliunidades internacionales/mL) se lograron en 90 a 100% de los pacientes que recibieron HepB-CpG versus 70 a 90% de los que recibieron Engerix-B (68, 224, 225). Estos estudios incluyeron adultos sanos, así como mayores de 40 años y pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que tienden

a tener una tasa de respuesta más baja (224, 225). Uno de los estudios comparó a 4376 personas que recibieron la vacuna HepB-CpG con 2289 personas que recibieron Engerix-B (68). En el análisis por protocolo, la proporción de sujetos con anti-HBs seroprotectores después de dos dosis de HepB-CpG frente a tres dosis de Engerix-B fue del 95,4 frente al 81,3% en la cohorte general, respectivamente (68). Las tasas de respuesta para HepB-CpG fueron más altas en todos los subgrupos. En este sentido, algunos expertos han recomendado el uso de HepB-CpG para aquellos que tienen menos probabilidades de responder a las vacunas. Aunque HepB-CpG parece más inmunogénico, los datos son más limitados en comparación con la vacuna convencional, y no se ha establecido su seguridad y eficacia en estas poblaciones de pacientes.

Adicionalmente, una revisión sistemática y metaanálisis chino de 2019 evaluó la respuesta a las diferentes vacunas disponibles entre adultos (226). Solo los ensayos controlados aleatorios fueron elegibles y la seroprotección se definió como anti-HBs ≥ 10 mUI/mL. Se incluyeron 18308 participantes en 27 estudios (226). Se utilizaron modelos de riesgo relativo (RR) y de efectos aleatorios. Este estudio no encontró diferencias significativas entre las vacunas contra la hepatitis B derivadas de levadura y la recombinante de células de ovario de hámster chino (226). Tampoco encontró diferencias entre los cronogramas de 0, 1 y 6 meses y de 0, 1 y 12 meses (226).

En los Estados Unidos, en diciembre de 2021 se aprobó el uso de una vacuna contra la hepatitis B recombinante derivada de células de mamíferos (trivalente), que incluye antígenos pre-S1 y pre-S2, y alumbre. Esta revisión no encontró evidencia que indique una ventaja de usar esta vacuna frente a una de las derivadas de levadura disponibles.

Esta revisión no encontró otras revisiones de la literatura de los últimos 5 años que comparen o evalúen desenlaces clínicos entre los diferentes tipos de vacunas contra la hepatitis B.

9.3.3. Pregunta 3

¿Existe beneficio en el uso de dosis de refuerzo en pacientes adultos sanos y sin factores de riesgo que completaron esquema de vacunación contra hepatitis B y tienen títulos bajos de anticuerpos?

Recomendación 2

Este consenso no recomienda la vacunación universal contra hepatitis B en adultos sanos y sin factores de riesgo de contagio o complicaciones.

Fuerza de la recomendación: débil en contra.
Certeza de la evidencia: muy baja.

En ninguno de los esquemas, organizaciones o países consultados se recomienda de forma rutinaria una dosis de refuerzo de la vacuna de un solo antígeno para adultos inmunocompetentes y sin factores de riesgo. Los estudios de seguimiento a largo plazo respaldan que la memoria inmunitaria está presente en la mayoría de las personas que pierden los niveles protectores de anticuerpos (<10 miliunidades internacionales/mL) (227). Algunos estudios observacionales parecen respaldar que, aun cuando los títulos de anticuerpos desciendan, no

se requieren inyecciones de refuerzo de rutina para mantener la protección a largo plazo en adultos sanos y sin factores de riesgo (66, 228–231). Solo se encontró una revisión sistemática, publicada en India en 2022, que evaluó la inmunidad a largo plazo y la necesidad de revacunación (232). Este ejercicio evaluó 60 estudios observacionales en adultos (232). Se encontró que la protección se mantenía en un rango de 5 a 30 años (232). No obstante, el riesgo de sesgo de esta revisión es muy alto y se detectaron varias falencias metodológicas.

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación dos

Fuerza de la recomendación: débil en contra.

Certeza de la evidencia: muy baja.

Justificación: la mayoría de las personas inmunocompetentes que han respondido al esquema de inmunización contra hepatitis B no necesitan dosis de refuerzo de rutina, ya que la memoria inmunológica está presente incluso si pierden los niveles protectores de anticuerpos. No hay evidencia que respalde la recomendación de dosis de refuerzo.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: no hay evidencia.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

9.4. Recomendaciones de vacunación contra el herpes zóster en adultos

9.4.1. Pregunta 1

¿Cuál es el rango de edad ideal para recomendar la vacunación contra herpes zóster en adultos?

9.4.2. Pregunta 2

¿Cuál es la vacuna contra el herpes zóster recomendada en adultos?

Recomendación 1

Este consenso recomienda la vacunación contra el herpes zóster en personas mayores de 60 años, de preferencia con vacuna recombinante. Si la vacuna recombinante no se encuentra disponible, se puede hacer uso de la vacuna viva atenuada.

Se insta a las autoridades sanitarias colombianas a considerar la adquisición de la vacuna recombinante contra el herpes zóster para la vacunación de todos los adultos mayores de 60 años en Colombia.

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: baja.

La OMS recomienda el uso de vacuna RZV para personas ≥ 50 años sin contraindicaciones. Asimismo, el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) y los CDC recomiendan la aplicación de vacuna RZV a partir de los 50 años para evitar la incidencia de la enfermedad en la mediana edad (233). El National Advisory Committee on Immunization (NACI) recomienda la inmunización con una serie de 2 dosis de RZV para adultos de 50 años o mayores sin contraindicaciones (234). En Nueva Zelanda, se recomienda la vacunación con RZV en mayores

de 65 años. En el Reino Unido, se recomienda la vacunación con ZVL o RVZ de los 70 a los 79 años. En el Reino Unido no se recomienda la vacunación contra HZ después de los 80 años.

En Austria se recomienda la vacunación entre los 50 y 60 los años con vacuna RZV (235). Por su parte, en Grecia se recomienda la vacunación con ZVL entre 60 y 75 años (235). En Italia y Luxemburgo se recomienda el esquema de la vacuna RZV a partir de los 65 años (235). En Alemania, el STIKO recomienda la vacunación

con la vacuna inactivada de la subunidad del herpes zóster con adyuvante para la prevención del herpes zóster y la neuralgia posherpética para todas las personas de 60 años o más (236). STIKO también recomienda la vacunación con la RZV para todas las personas a partir de 50 años que tienen un riesgo elevado de HZ (236). En Francia, el Consejo Superior de Salud Pública recomienda la vacunación contra el herpes zóster en adultos de 65 a 74 años con un esquema vacunal de una sola dosis (237). En Australia, a todas las personas ≥ 50 años inmunocompetentes se les ofrece la vacuna contra el herpes zoster con un programa de 2 dosis de RZV (238).

En Brasil se recomienda la vacunación con RZV o ZVL a partir de los 60 años. Chile, a su vez, recomienda la vacunación con ZVL partir de los 50 años. En estos dos países la vacuna no está incluida en el programa de inmunización y debe asumirse con gasto de bolsillo de los pacientes. En México se recomienda a partir de los 50 años una dosis de ZVL y está incluida en el esquema de vacunación para adultos.

Aunque la incidencia del herpes zóster aumenta significativamente con la edad, a partir de los 40 años, el número de casos es mayor en personas de 50 a 59 años (239). En un estudio de los CDC, la edad media de aparición fue de 52 años (239). En este sentido, la incidencia y la gravedad tanto del HZ como de la PHN aumentan considerablemente después de los 50 años. En general, los consensos nacionales recomiendan los rangos de edad de análisis de costo efectividad y los estudios epidemiológicos que muestran la incidencia de HZ y de neuropatía postherpética.

En algunos países, como las naciones del Reino Unido, la recomendación del lapso de edad se basa también en la estimación de la duración de la protección inducida por la vacuna (240).

En Estados Unidos, la recomendación de vacunación a partir de los 50 años se basa en estudios de carga de enfermedad. Un estudio prospectivo encontró que las pérdidas de productividad eran mayores en pacientes más jóvenes, de 50 a 59 años, que en pacientes de 60 y más años (241). Un análisis de sensibilidad que considere una mayor pérdida de productividad apoyaría la vacunación en este grupo de edad más joven (241). Algunos autores indican que debido a que la mayor cantidad de casos de HZ ocurren en personas de 50 años (cuando la vacuna es más efectiva para prevenir la enfermedad) y que la pérdida de productividad es mayor en este grupo de edad, se debe iniciar la vacunación (242). Para los CDC, por ejemplo, la vacunación de adultos a partir de los 50 años evitará la incidencia de la enfermedad en la mediana edad, y es probable que la vacuna continúe brindando una protección sustancial (233).

Una de las principales consideraciones en contra de la vacunación contra herpes zóster a una edad más temprana (como a los 50 años), es la posible protección reducida de la vacunación a medida que se envejece, cuando el riesgo de herpes zóster es mayor (238). Sin embargo, algunos autores sugieren que esto debe equilibrarse con la consideración de la eficacia reducida de algunas vacunas contra el herpes zóster cuando se administran a una edad más avanzada y el riesgo de contraerlo sin vacunar (238).

En nuestra búsqueda no se encontraron revisiones sistemáticas de los últimos 5 años que evaluaran el beneficio de definir los 50 años como edad límite de vacunación contra el herpes zóster.

En general, los esquemas consultados que incluyen la vacunación contra el herpes zóster, no indican un límite superior de edad para la administración de la vacuna. Sin embargo, existen excepciones. El plan de inmunización austriaco solo recomienda la vacunación entre pacientes de 50 a 60 años. El Consejo Superior de Salud Pública de Francia recomienda la vacunación contra el herpes zóster en adultos de 65 a 74 años con un esquema vacunal de una sola dosis. Finalmente, en el Reino Unido no se recomienda la vacunación en mayores de 80 años.

La no recomendación de la vacuna contra el HZ en pacientes mayores se basa en el declive de la eficacia de la vacuna ZVL a mayor edad y la estimación de la duración de la protección inducida por la vacuna. Se conoce que para la vacuna ZVL, la eficacia de la vacuna fue significativamente menor en pacientes ≥ 70 años. Los estudios de la ZVL sugieren que la respuesta inmunogénica disminuye de forma importante en los pacientes más ancianos. Este resultado contrasta con el riesgo exponencial de HZ y neuralgia postherpética conforme se envejece. No obstante, los resultados de RZV parecen prometedores. Los estudios muestran muy buenos resultados en efectividad clínica e inmunogenicidad en pacientes mayores de 70 años y parecen mantenerse en el tiempo por lo que, organismos como la ACIP y el NACI, no restringen la administración de la vacuna en los muy mayores.

No se encontraron revisiones sistemáticas recientes que evalúen un límite superior en el rango de edad indicado para la vacunación contra HZ. Se realizó una revisión que tampoco mostró estudios observacionales ni ensayos clínicos que evalúen el impacto de restringir la vacunación a pacientes muy ancianos.

En cuanto a la vacuna contra el herpes zóster en personas mayores, la eficacia de la vacuna recombinante (RZV) se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico de fase III de dos partes que inscribió a más de 30000 participantes, que se aleatorizaron 1:1 para recibir la vacuna o el placebo de solución salina (82). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 3,2 años para el estudio de eficacia del herpes zóster en adultos de 50 años o más (ZOE-50), y de 3,7 años para el estudio de eficacia del herpes zóster en adultos de 70 años o más [ZOE-70 (81, 82)]. La eficacia para la prevención del herpes zóster fue del 96,6% en personas de 50 a 59 años y del 97,4% en personas de 60 a 69 años (81, 82). Utilizando datos agrupados de ambos brazos del estudio, la eficacia de la vacuna fue del 91,3% en participantes de ≥ 70 años (81, 82). Los eventos adversos graves se examinaron en ocho estudios patrocinados por GSK, que incluyeron a 29965 sujetos [15264 receptores de RZV (81, 82)]. En general, las tasas de eventos adversos graves durante los períodos de estudio fueron similares en los grupos de RZV y placebo.

En cuanto a la vacuna viva atenuada (ZVL), existen dos ensayos clínicos aleatorizados y siete estudios observacionales para evaluar el rendimiento

de una dosis única de ZVL en la prevención del herpes zóster. Un ensayo clínico aleatorizado en personas de 50 a 59 años encontró que la eficacia fue del 70% [la mediana del tiempo de seguimiento fue de 1,3 años (243)]. Un ensayo aleatorizado en personas ≥ 60 años encontró que la eficacia fue del 64% en personas de 60 a 69 años y del 38% en personas ≥ 70 [la mediana del tiempo de seguimiento fue de 3,1 años (244)]. Las estimaciones de estudios observacionales y ensayos controlados aleatorios son consistentes. La duración de la protección se ha estudiado hasta los 11 años, incluidos los primeros 4 años del ECA. Los estudios coinciden en que hay una disminución sustancial en la efectividad a partir del primer año después de recibir ZVL, y 6 años después de la vacunación; la efectividad de la vacuna contra el herpes zóster es $<35\%$ durante los años 7 y 8 posteriores a la vacunación; las estimaciones de la efectividad de los estudios observacionales oscilaron entre el 21 y el 32% (92, 245, 246).

De forma reciente, se ha visto un aumento de la recomendación de la vacuna RZV sobre la ZVL. La evidencia parece indicar que la RZV brinda una mayor protección contra el HZ y la neuralgia posherpética. Además, hay menos preocupación por la disminución de la inmunidad. Las respuestas inmunitarias (inmunidad de anticuerpos y células T) se han mantenido elevadas durante un máximo de nueve años en un número limitado de pacientes con seguimiento a largo plazo (82). Esta consideración ha llevado a los gobiernos de Estados Unidos, Australia, Canadá y Alemania a

incluir en sus esquemas de vacunación el uso de la vacuna RZV. Por ejemplo, los CDC consideran que con alta eficacia entre adultos de ≥ 50 años y una modesta disminución de la protección durante 4 años después de la vacunación, la vacuna RZV tiene el potencial de prevenir una carga sustancial de enfermedad por herpes zóster.

Los CDC realizaron un análisis de rentabilidad comparando RZV, ZVL o ninguna vacuna desde una perspectiva social, utilizando un horizonte analítico de tiempo de vacunación hasta el final de la vida (233). Las entradas del modelo se basaron en literatura publicada donde estaba disponible y se basaron en datos no publicados y en la opinión de expertos. El modelo estimó que la vacunación con RZV, en comparación con la ausencia de vacunación, cuesta \$31000 por año de vida ajustado por calidad (AVAC), en promedio, para adultos inmunocompetentes de ≥ 50 años (233). Las estimaciones de costos por QALY para la vacunación con RZV 8 semanas después de ZVL (estimadas por revacunación inmediata en el modelo) oscilaron entre \$15000 por QALY en personas de 80 a 89 años y \$117000 por QALY para personas de 50 a 59 años. Bajo la mayoría de los supuestos, la vacunación con RZV previno más enfermedades a costos generales más bajos que la vacunación con ZVL (233).

En nuestra búsqueda no se encontraron revisiones sistemáticas de los últimos 5 años que comparen la eficiencia, la inmunogenicidad y/o la seguridad de la vacuna RZV, en comparación con la ausencia de vacunación o la vacuna LZV.

No se encontró una evidencia clara respecto a las indicaciones de vacunación con RZV en pacientes que han recibido previamente ZVL. Algunos consensos de autores sugieren que los pacientes que recibieron previamente ZVL reciban la serie de dos dosis de RZV. Un ensayo clínico de 2017 indicó que RZV se puede administrar de forma segura a pacientes que hayan recibido previamente ZVL (247). Se ha sugerido que la vacunación con las dos dosis de RZV induce una fuerte respuesta inmune independientemente de la vacunación previa con ZVL, y puede ser una opción atractiva para revacunar a los receptores de ZVL anteriores

(247). Organismos como la ACIP y el NACI consideran que está justificada la revacunación con RZV para pacientes que recibieron ZVL dada la eficacia reducida de ZVL en comparación con RZV (particularmente en pacientes ≥ 70 años de edad), así como la disminución de la inmunidad, que se observa dentro de los cinco a ocho años de haber recibido ZVL. El momento óptimo de la revacunación no está claro. Sin embargo, para los pacientes que recibieron ZVL, el ACIP recomienda que la primera dosis de RZV se administre al menos ocho semanas después de ZVL (11).

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación uno

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: baja.

Justificación: en pacientes inmunocompetentes, se ha demostrado que la vacuna RZV brinda una mayor protección contra el herpes zóster y la neuralgia posherpética. Además, hay menos preocupación por la disminución de la inmunidad y se ha logrado demostrar la durabilidad de la inmunogenicidad y la efectividad clínica hasta por 9 años. Aunque existe un discreto mayor riesgo de efectos secundarios leves a moderados con RZV en comparación con ZVL.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: los CDC realizaron un análisis de rentabilidad comparando RZV, ZVL o ninguna

vacuna desde una perspectiva social, utilizando un horizonte analítico de tiempo de vacunación hasta el final de la vida. Bajo la mayoría de los supuestos, la vacunación con RZV previno más enfermedades a costos generales más bajos que la vacunación con ZVL.

- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

9.4.3. Pregunta 3

¿Se necesita la medición de anticuerpos de varicela previa a la vacunación contra el herpes zóster en adultos?

Recomendación 2

Este consenso no recomienda la toma de anticuerpos contra varicela en ningún adulto, inmunocompetente o inmunodeprimido, antes de la administración de la vacuna contra el herpes zóster.

Fuerza de la recomendación: débil en contra.
Certeza de la evidencia: muy baja.

En general, los autores indican que no es necesario confirmar la inmunidad al virus varicela-zóster antes de la vacunación. La mayoría de los adultos nacidos antes de 1980 han tenido varicela y la disminución de los anticuerpos en personas previamente expuestas, en particular los adultos mayores, puede dar lugar a resultados de anticuerpos negativos a pesar de una infección o vacunación previa. Los ensayos clínicos grandes que administraron RZV

a personas inmunocompetentes no requirieron la confirmación de la seropositividad al VZV como parte de sus criterios de inclusión, y no se identificaron problemas de seguridad o inmunogenicidad. En la presente revisión no se encontraron estudios que evalúen el beneficio de la medición de anticuerpos de varicela previa a la administración de la vacuna contra el herpes zóster.

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación dos

Fuerza de la recomendación: débil en contra.

Certeza de la evidencia: muy baja.

Justificación: la mayoría de los adultos nacidos antes de 1980 han tenido varicela y la disminución de los anticuerpos en personas previamente expuestas, en particular los adultos mayores, puede dar lugar a resultados de anticuerpos negativos a pesar de una infección o vacunación previa. Los ensayos clínicos grandes que administraron RZV a personas inmunocompetentes no requirieron la confirmación de la seropositividad al VZV como parte de sus criterios de inclusión, y no se identificaron problemas de seguridad o inmunogenicidad.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: no hay evidencia.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

9.4.4. Pregunta 4

¿Existe beneficio en la revacunación contra el herpes zóster en adultos mayores de 50 años?

Recomendación 3

Se sugiere considerar la revacunación con el esquema de dosis de RZV en personas que han recibido previa vacunación con ZVL, indistintamente de si han tenido o no antecedente de infección por herpes zóster.

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: baja.

El ensayo ZOE-70 demostró que en pacientes de 70 años o más, la eficacia de RZV para prevenir el herpes zóster fue del 90%. Además, la eficacia de la vacuna contra la neuralgia posherpética fue del 89% (80). Las respuestas inmunitarias de la vacuna RZV (inmunidad de anticuerpos y células T) se han mantenido elevadas durante un máximo de nueve años en un número limitado de pacientes con seguimiento a largo plazo (82). En contraste, los estudios coinciden en que hay una disminución sustancial en la efectividad después del primer año de haber recibido ZVL y, 6 años después de la vacunación, la efectividad de la vacuna contra el herpes zóster es <35% (92, 245, 246). A pesar de estos hallazgos, no hay recomendaciones claras respecto a la necesidad de revacunación o administración de dosis de refuerzo en pacientes ancianos con la vacuna ZVL. Aun cuando podría parecer pertinente la aplicación de dosis de refuerzo en pacientes con vacunación previa con ZVL, esta búsqueda no encontró estudios

que evaluaran esta intervención. Ninguno de los esquemas consultados indica la revacunación o la aplicación de dosis de refuerzo con la vacuna ZVL. No se encontraron revisiones sistemáticas recientes que evalúen el beneficio de la revacunación con ZVL. Se realizó una revisión rápida que tampoco mostró estudios observacionales ni ensayos clínicos que evalúen la eficacia, la inmunogenicidad y la seguridad de la revacunación o aplicación de dosis de refuerzo con ZVL.

No obstante, como se mencionó anteriormente, organismos como la ACIP y el NACI consideran que está justificada la revacunación con RZV para pacientes que recibieron ZVL dada la eficacia reducida de ZVL en comparación con RZV (particularmente en pacientes ≥ 70 años), así como la disminución de la inmunidad, que se observa dentro de los cinco a ocho años de haber recibido ZVL (11). Un ensayo clínico de 2017 indicó que RZV se puede administrar de forma segura a pacientes que hayan recibido previamente ZVL (247).

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación tres

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: muy baja.

Justificación: está justificada la revacunación con RZV para pacientes que recibieron ZVL dada la eficacia reducida de ZVL en comparación con RZV (particularmente en pacientes ≥ 70 años de edad), así como la disminución de la inmunidad, que se observa dentro de los cinco a ocho años de haber recibido ZVL. Un ensayo clínico de 2017 indicó que RZV se puede administrar de forma segura a pacientes que hayan recibido previamente ZVL.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: no hay evidencia.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

9.5. Recomendaciones de vacunación contra el dengue en adultos

9.5.1. Pregunta 1

¿Existe alguna recomendación para el uso de vacunas contra el dengue en adultos?

Recomendación 1

Ante la falta de una vacuna licenciada en Colombia y la limitada evidencia científica disponible, no es posible realizar una recomendación a favor o en contra de su uso en adultos. Es necesario reevaluar en el futuro próximo su indicación.

Fuerza de la recomendación: débil en contra.

Certeza de la evidencia: muy baja.

Estados Unidos, Filipinas, Argentina, Brasil, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, México, Paraguay y Perú son algunos de los países que han aprobado el uso de la vacuna Dengvaxia en niños. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda la vacunación con Dengvaxia para niños de 9 a 16 años que tengan evidencia de una infección previa por dengue y vivan en áreas donde el dengue es endémico. Dengvaxia se recomienda como una serie de vacunas de 3 dosis, administradas con 6 meses de

diferencia a los 0, 6 y 12 meses, para la población pediátrica seleccionada (248). En todos los casos se requiere evidencia de infección previa por dengue, confirmada por laboratorio o una prueba de serodiagnóstico altamente específica, entre los niños elegibles antes de la vacunación (248). En Estados Unidos, la vacuna Dengvaxia no está autorizada para personas mayores de 16 años (249). La FDA considera que no hay suficientes datos para mostrar qué tan bien funciona la vacuna en esa población (249).

Takeda recibió recientemente la aprobación de los reguladores de Indonesia, la Comisión Europea, Brasil y Argentina para el uso de su vacuna de dos dosis (TAK-003) en personas a partir de los 4 años, independientemente del estado inmunitario inicial contra el dengue. La vacuna candidata tetravalente contra el dengue de Takeda (TAK-003 - QDENGGA (TAK-003) fue aprobada para comercialización en marzo de 2023 por la Comisión Europea (CE) para la prevención de la enfermedad del dengue en personas mayores de cuatro años en la Unión Europea. La aprobación sigue la recomendación positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos en octubre de 2022. La aprobación de la CE fue respaldada por los resultados de 19 ensayos de Fase 1, 2 y 3 con más de 28000 niños y adultos, incluidos cuatro años y medio de datos de seguimiento del estudio de eficacia de la inmunización tetravalente contra el dengue de fase 3 global (250).

En 2022 se publicó un ensayo fase II que evaluó la seguridad e inmunogenicidad a largo plazo de la vacuna candidata tetravalente TAK-003 en niños y adultos sanos que viven en áreas endémicas de dengue en Puerto Rico, Colombia, Singapur y Tailandia (251). En la parte 1 de este ensayo aleatorizado y controlado con placebo de fase 2, se estudiaron secuencialmente a personas de 1,5 a 45 años ($n = 148$) en 4 grupos descendientes de edad, aleatorizados 2:1 para recibir 2 dosis de TAK-003 o placebo durante 90 días aparte. En la parte 2, se reclutaron niños de 1 a 11 años ($n =$

212) y se aleatorizaron 3:1 a los grupos TAK-003 o placebo. Se evaluaron los títulos de anticuerpos neutralizantes para los 4 serotipos de dengue (DENV) hasta el mes 36 en la parte 1, y dengue sintomático y eventos adversos graves (SAE) hasta el mes 36 en ambas partes (251). En el mes 36, las tasas de seropositividad fueron del 97,3%, 98,7%, 88,0% y 56,0% para DENV-1, -2, -3 y -4, respectivamente (251). Las tasas de seropositividad variaron significativamente para DENV-4 según el estado serológico al inicio (251).

El ensayo TIDES en niños cumplió con su criterio principal de valoración de la eficacia general de la vacuna al prevenir el 80,2% de los casos de dengue sintomático 12 meses después de la vacunación. Además, TAK-003 cumplió su criterio de valoración secundario clave al prevenir el 90,4% de las hospitalizaciones 18 meses después de la vacunación (250, 252). Los análisis exploratorios de TIDES mostraron que, durante los 4,5 años de seguimiento del estudio, TAK-003 previno el 84% de los casos de dengue hospitalizados y el 61% de los casos de dengue sintomático en la población general, incluidas las personas seropositivas y seronegativas (250, 252). TAK-003 ha sido generalmente bien tolerado, sin evidencia de aumento de la enfermedad en los receptores de la vacuna, y hasta la fecha no se han identificado riesgos de seguridad importantes. A lo largo de cuatro años y medio (54 meses después de la segunda dosis), QDENGGA demostró una protección general continua, con una EV general sostenida de 61,2% y 84,1% de EV contra el dengue hospitalizado (250, 252).

En cuanto a la población adulta, el criterio principal de valoración del estudio de fase III fue la eficacia contra cualquier dengue, de cualquier gravedad, causado por cualquier tipo de DENV en receptores inmunes o no inmunes al dengue. A los 12 meses de la segunda dosis, la eficacia de la vacuna fue del 80,2% (253). En el punto de tiempo de 18 meses, la eficacia de la vacuna contra todo el dengue en los receptores inmunes al dengue fue del 76,1% y del 66,2% en los receptores del dengue no inmunes (253). La eficacia contra el dengue hospitalizado fue del 90,4% (253). La eficacia específica del tipo de DENV fue del 69,8% para DENV-1, del 95,1% para DENV-2 y del 48,9% para DENV-3 (253). A los 54 meses, la eficacia general de la vacuna había disminuido al 61,2% con una eficacia del 64,2% en los receptores inmunes al dengue y del 53,5% en los no inmunes al dengue. La eficacia contra el dengue hospitalizado fue del 84,1% (253). La eficacia específica del tipo de DENV en los no inmunes al dengue fue del 78,4% para DENV-1, 100% para DENV-2, no hubo eficacia para DENV-3 y no hubo suficientes casos de DENV-4 para calcular un valor. La eficacia de DENV-3 en las inmunidades contra el dengue fue del 74% (253). Estos datos no se han presentado en la literatura científica revisada por pares y se han presentado por parte de TAKEDA en su página de internet.

En marzo de 2023, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil aprobó la vacuna tetravalente QDENG (TAK-003). La vacuna recibió aprobación en personas de cuatro a 60 años. La aprobación de ANVISA sigue a decisiones similares de la Comisión Europea en diciembre de 2022 y la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) del

Reino Unido en 2023. Esta aprobación se ha basado en que QDENG (TAK-003) es la única vacuna de dengue que tiene evidencia de inmunogenicidad para los cuatro serotipos de dengue en adultos [a pesar de la comprobada baja efectividad en DENV4 (99,109,254)]. QDENG también está aprobada en Indonesia para la prevención de la enfermedad del dengue por cualquier serotipo en personas de seis a 45 años (252).

El grupo de trabajo sobre el dengue del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recientemente (23 de febrero de 2023) revisó el rendimiento de TAK-003 indicando las siguientes conclusiones (255):

- La vacuna es eficaz contra los cuatro serotipos en participantes seropositivos al inicio.
- La vacuna protegió a los receptores seronegativos y hospitalizados por dengue debido a la infección por DENV-1 y -2. La vacuna es eficaz contra DENV-1 y DENV-2 en participantes seronegativos iniciales.
- El rendimiento de la vacuna contra los resultados de la infección por DENV-4 en seronegativos no se pudo determinar de manera concluyente debido al bajo número de eventos.
- Los datos sugirieron eficacia menor contra DENV-3.
- El seguimiento a largo plazo no concluyó un mayor riesgo de hospitalización o formas graves de dengue asociado con TAK-003 y serotipo DENV-3 o -4.
- La falta de un correlato inmunitario definido de protección hizo que la importancia de los datos de inmunogenicidad presentados no quedara clara.

Aun cuando el ensayo a 3 años de la vacuna QDENGGA (TAK-003) muestra resultados favorables, preocupan las variaciones significativas en la eficacia de la vacuna evaluadas con 18 meses de diferencia (99). Se debe sopesar la eficacia protectora en seguimientos prolongados para entender si la protección pudiera disminuir con el tiempo. La vacuna ha demostrado que es segura e induce protección contra la hospitalización relacionada con el dengue con eficacias de alrededor del 75-80%, independientemente del estado serológico de las personas vacunadas. Sin embargo, todavía están pendientes los resultados finales de los ensayos fase III sobre la eficacia, los efectos secundarios o los efectos adversos raros de esta vacuna. Adicionalmente, es importante conocer la persistencia de la protección de la vacuna y la necesidad de refuerzos.

En cuanto a seguridad, en febrero de 2023 se presentaron los hallazgos en un análisis integrado de datos para personas sanas de 4 a 60 años

de edad de dos ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo de fase 2 y tres de fase 3 de TAK-003. La evaluación de la seguridad incluyó análisis de la reactogenicidad posterior a la inyección, los eventos adversos, los eventos graves y las muertes (256). Este estudio mostró que no se identificaron riesgos de seguridad importantes y TAK-003 fue bien tolerada independientemente de la edad, el sexo o el estado serológico inicial del dengue en receptores de 4 a 60 años (256).

Una revisión en Nature de 2023 analiza el posible futuro de las vacunas de Sanofi y Takeda (255). Para los autores de la revisión, existen dos problemas que pueden impedir lograr un consenso sobre los datos de Takeda: un bajo número de casos graves y específicos del tipo de DENV, lo que reduce el poder estadístico para sacar conclusiones generalizables y el uso de la hospitalización como sustituto de la enfermedad grave, sin considerar otros marcadores de seguridad (255).

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación uno

Fuerza de la recomendación: débil en contra.

Certeza de la evidencia: muy baja.

Justificación: la evidencia muy poco clara de los resultados de inmunogenicidad y seguridad de la vacuna Dengvaxia hace imposible su recomendación en adultos. En cuanto a la vacuna QDENGGA (TAK-003), los resultados de los ensayos fase I, II y III (preliminares) parecen prometedores. La vacuna ha demostrado que es segura e induce protección contra la hospitalización relacionada con el dengue con aceptable eficacia y buen margen de seguridad, independientemente del estado serológico de las personas vacunadas (lo cual es una amplia ventaja frente a vacunas como Dengvaxia). No obstante, aún no existen resultados finales de los estudios fase III, por lo cual, en el momento no existe claridad de la eficacia y la seguridad a lo largo del tiempo y de la duración de la protección.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: no hay evidencia.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

9.6. Recomendaciones de vacunación contra la fiebre amarilla en adultos

9.6.1. Pregunta 1

¿Cuál debe ser la recomendación de aplicación de la vacuna contra la fiebre amarilla?

Recomendación 1

Este consenso recomienda la vacunación de todas las personas menores de 60 años residentes o viajeros a zonas endémicas de fiebre amarilla. En mayores de 60 años, la vacunación debe realizarse tras una evaluación médica cuidadosa de riesgo y beneficio.

Fuerza de la recomendación: débil a favor.
Certeza de la evidencia: baja.

En general, los esquemas de vacunación consultados y organismos como los CDC, la OMS y la OPS, recomiendan la vacunación para los viajeros que se dirigen a áreas endémicas (257–261). Se recomienda que las personas que viajan a áreas rurales de países dentro de zonas endémicas de fiebre amarilla deben vacunarse incluso en ausencia de informes de brotes activos de fiebre amarilla (257–261).

En pacientes mayores de 60 años se ha visto que existe mayor riesgo de eventos adversos graves, por lo cual el beneficio de la inmunización no es claro (262). Una revisión sistemática que incluyó 5 estudios observacionales no encontró datos concluyentes que indicaran mayor riesgo de eventos adversos en pacientes ancianos (263). Una revisión sistemática que estudió el riesgo de la enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla incluyó dos estudios que

encontraron una tasa significativamente mayor de este evento entre la población de edad avanzada (262). Sin embargo, la evidencia fue limitada por el riesgo de sesgo y la inconsistencia.

Otra revisión sistemática de 2023 evaluó el riesgo de eventos adversos graves en los ancianos después de la vacunación contra la fiebre amarilla en comparación con la población no anciana. Se incluyó un total de 18 estudios y 11 fueron metaanalizados (264). Los resultados obtenidos a través del metaanálisis mostraron un riesgo de eventos adversos graves después de la vacunación contra la fiebre amarilla tres veces mayor para los

ancianos mayores de 60 años en comparación con la población no anciana y cinco veces mayor para personas >70 años. En relación con los tipos de eventos adversos, la enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna tuvo un riesgo seis veces mayor al compararla con la población <60 años (264).

Ante los hallazgos descritos en la vacunación contra la fiebre amarilla en los adultos de edad avanzada, varios organismos como la ACIP y algunos consensos de expertos, respaldan la vacunación de las personas de edad avanzada solo tras un análisis cuidadoso de riesgo-beneficio (261).

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación uno

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: baja.

Justificación: en general, los organismos y esquemas de vacunación consultados recomiendan la vacunación contra fiebre amarilla para los viajeros que se dirigen a áreas endémicas. En los pacientes ancianos se ha evidenciado un mayor riesgo de eventos adversos post vacunales. A pesar de la baja calidad de los estudios y el riesgo de sesgo, los consensos de expertos recomiendan la vacunación de viajeros mayores de 60 años solo tras un análisis de beneficios y riesgos.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.

- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: no hay evidencia.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

9.6.2. Pregunta 2

¿Existe beneficio del uso de dosis de refuerzo de vacuna de fiebre amarilla en adultos?

Recomendación 2

Este consenso no recomienda la vacunación de refuerzo de rutina contra la fiebre amarilla.

Fuerza de la recomendación: débil en contra.

Certeza de la evidencia: baja.

En 2013, la OMS indicó que ya no se requería la revacunación cada 10 años y que una dosis única brindaba protección de por vida. Sin embargo, la duración de la protección después de una sola dosis de vacuna contra la fiebre amarilla es un tema de debate. Un metaanálisis de 2023 que utilizó modelos de efectos aleatorios identificó 36 estudios de 20 países, con más de 17000 participantes de 6 meses a 85 años. Entre adultos y niños sanos, las tasas de seroprotección agrupadas después de una dosis única de vacunación estuvieron cerca del 100% a los 3 meses y se mantuvieron altas en adultos durante 5 a 10 años (265). Para la OMS, estos datos sugieren que, en los viajeros mayores, una sola vacuna es suficiente para transmitir una inmunidad duradera durante al menos 10 años, y respalda la posición sobre una dosis única de vacunación contra la fiebre amarilla (260).

Se considera que en viajeros una sola vacuna es suficiente para transmitir una inmunidad duradera durante al menos 10 años. Un estudio, publicado en 2018, analizó muestras de suero de viajeros estadounidenses con pruebas de neutralización

por reducción de placas (PRNT) específicas del virus de la fiebre amarilla efectuadas en los CDC entre 1988 y 2016. Este estudio demostró que, aunque el porcentaje de vacunados con PRNT y títulos de anticuerpos positivos disminuyó con el tiempo, una sola dosis de la vacuna brindó una protección duradera en la mayoría de los viajeros estadounidenses.

Sin embargo, en niños que recibieron su primera dosis antes de los 2 años, puede estar justificada la vacunación de refuerzo. Una revisión sistemática sobre la duración de la seroprotección después de una dosis única señaló que, en niños vacunados antes de los 2 años, la tasa de seroprotección fue del 52% dentro de los cinco años posteriores a la vacunación primaria (265). Algunos consensos sugieren que los individuos cuya última dosis de vacuna contra la fiebre amarilla fue hace al menos 10 años o en la infancia y planean pasar un período prolongado en áreas endémicas, planean viajar a áreas altamente endémicas (como las zonas rurales de África occidental), deben recibir una dosis adicional de vacuna contra la fiebre amarilla (261).

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación dos

Fuerza de la recomendación: débil en contra.

Certeza de la evidencia: baja.

Justificación: se ha demostrado la persistencia de la protección de la vacuna contra la fiebre amarilla en periodos mayores de 10 años. Esto ha llevado a no recomendar el uso de dosis de refuerzo. Sin embargo, en pacientes vacunados antes de los dos años se recomienda el uso de dosis de refuerzo previa al viaje a zonas endémicas.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: no hay evidencia.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

9.7. Recomendaciones de vacunación contra difteria, tétanos y tos ferina

9.7.1. Pregunta 1

¿Exista beneficio de la administración de dosis de refuerzo con vacunas Tdap con intervalos regulares cada 10 años en adultos?

9.7.2. Pregunta 2

¿Cuál es la vacuna más apropiada (Tdap vs. Td) para los esquemas de refuerzos periódicos en adultos?

Recomendación 1

Este consenso recomienda la vacunación universal contra dTpa en todos los adultos, con especial énfasis en pacientes mayores de 60 años.

Se recomienda la administración de esquemas de vacunación en pacientes adultos sanos que no han recibido vacunación contra DTP en la infancia o tienen antecedentes poco claros del mismo.

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: moderada.

Recomendación 2

Este consenso recomienda la vacunación universal contra dTpa en todos los adultos, con especial énfasis en pacientes mayores de 60 años.

Se recomienda la administración de esquemas de vacunación en pacientes adultos sanos que no han recibido vacunación contra DTP en la infancia o tienen antecedentes poco claros del mismo.

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: moderada.

En esta sección se responden las preguntas 1 y 2. En los Estados Unidos, se recomienda una vacuna de toxoide diftérico-tétanos (Td) o toxoide diftérico-tetánico-pertussis acelular (Tdap; Adacel o Boostrix) de 0,5 ml por vía intramuscular (IM) cada 10 años para todos los adultos con Inmunización previa completa contra el tétanos y la difteria. Al menos una de esas dosis debe ser con Tdap en adultos mayores de 19 años que no hayan recibido Tdap anteriormente (266). Cuando esté indicado, la Tdap debe administrarse independientemente del intervalo desde la última dosis de Td (266). Posteriormente, las dosis de refuerzo con Td o Tdap pueden reanudarse 10 años más tarde. Según el National Advisory Committee on Immunization (NACI) una vez que un adulto ha recibido una dosis de Tdap, debe continuar recibiendo un refuerzo de Td cada 10 años durante toda su vida, a menos que necesite una dosis antes debido a una lesión (267).

En Austria y Bélgica se indica una dosis de dTap cada 10 años para adultos después de recibir el calendario de vacunación infantil. En estos países la vacuna no está cubierta por el programa nacional de inmunización (30). En Grecia se indica un refuerzo de Td cada 10 años y una de las dosis de refuerzo debe ser con Tdap o Tdap-IPV. En Alemania se indica la vacunación universal en adultos cada 10 años con Td y un refuerzo con una vacuna Tdap (30). En Italia se recomienda la administración de Tdap cada 10 años a partir de los 19 años (30). En Francia se indica un refuerzo a los 25 años, un refuerzo a los 45 años y en personas mayores de 65 años un refuerzo cada diez años (30).

En Brasil se indica refuerzo de dTpa cada diez años (268). En México, en pacientes con esquema completo se hace un refuerzo cada 10 años con dTpa y en pacientes con esquema incompleto o no documentado se dan tres dosis, la primera como dosis inicial, la segunda un mes después de la primera dosis y la tercera 12 meses posterior a la primera dosis (269). En Nueva Zelanda se indica una dosis de refuerzo en personas mayores de 65 años.

La justificación de la vacunación universal contra el tétanos y la difteria cada 10 años es la disminución de la inmunidad. Algunos estudios observacionales han demostrado que las concentraciones de anticuerpos contra los antígenos de la tos ferina disminuyen a los niveles previos a la Tdap dentro de los 10 años posteriores a la vacunación con la Tdap, y la efectividad de la vacuna puede disminuir dentro de los 5 años posteriores a la recepción de Tdap (270–272). En una encuesta serológica realizada en los Estados Unidos entre 1988 y 1994, se detectaron niveles completamente protectores de anticuerpos contra el tétanos y la difteria en el 91% de las personas de 6 a 11 años, pero solo en el 47% de las personas de 20 años o más (273). Se observaron hallazgos similares con la inmunidad a la difteria en un estudio de 1995 de 1000 donantes de sangre nacidos en el Reino Unido en el norte de Londres: el 38% era susceptible a la difteria (concentración sérica de antitoxina diftérica inferior a 0,01 unidades internacionales/mL) y solo el 31% estaban totalmente protegidos (274).

Las personas mayores, en particular, tienen menos probabilidades de tener anticuerpos detectables contra el tétanos o la tos ferina como resultado de no haber recibido nunca una vacuna primaria contra la difteria, la tos ferina y el tétanos (DPT) o la disminución de la inmunidad en aquellos que nunca recibieron dosis posteriores de refuerzo de toxoide tetánico. En la encuesta serológica de los Estados Unidos entre 1988 y 1994 solo el 31% de las personas mayores de 70 años tenían anticuerpos protectores contra el tétanos y la difteria (273, 275). Los hallazgos de este informe indican que las personas mayores tienen un mayor riesgo de tétanos que las personas más jóvenes, y el riesgo de enfermedad mortal es mayor entre los pacientes de ≥ 65 años (275). Es probable que este mayor riesgo se deba a una vacunación inadecuada más que a una respuesta deficiente, ya que el toxoide tetánico es suficientemente inmunogénico en las personas mayores (276).

La tos ferina sigue siendo un importante problema de salud pública. A medida que disminuye la inmunidad, los adolescentes y adultos juegan un papel importante en la dinámica de la infección (277). La prevención de la tos ferina requiere un enfoque integrado y la adopción de diferentes estrategias de inmunización, con el objetivo de lograr y mantener altas tasas de cobertura (277). Un reporte de un sistema de vigilancia centinela en China demostró que la incidencia anual de tos ferina fue de 23,52 casos/100.000 habitantes entre comunidades, 16,22 veces la obtenida mediante informes hospitalarios para el mismo período (278). La incidencia real en el grupo de edad de 15 a

69 años fue la más significativamente subestimada por los hospitales, dado que fue 43,08 veces mayor que la tasa hospitalaria informada (278). Asimismo, un estudio transversal serológico en Estonia demostró que la tasa de incidencia estimada de tos ferina fue 915 veces mayor que la informada y que la frecuencia de infección por tos ferina fue similar para todas las edades, lo que sugiere una actividad similar de *Bordetella pertussis* en adultos y niños (279). Estudios observacionales en Polonia, Dinamarca y Reino Unido también han demostrado la importante subestimación epidemiológica de la tos ferina (280–282).

Por su parte, una revisión sistemática de 2007 concluyó que la carga de adultos con tos ferina se estima en más de 600000 casos al año en los Estados Unidos (283). Esta carga ocasiona visitas médicas repetidas y ausencias al trabajo. A su vez, los adultos son una fuente importante de tos ferina para los bebés pequeños, que tienen el mayor riesgo de hospitalización y muerte. Los autores de esta revisión consideran que se puede reducir la carga de la tos ferina al vacunar a los adultos con Tdap (283). Un estudio de cohorte prospectivo australiano de 2012 (con un seguimiento total de 217524 años-persona) demostró que las personas mayores de 65 años tienen más probabilidades de ser hospitalizadas por tos ferina que los de 45–64 años (284). La obesidad y el asma preexistente se asociaron con una mayor probabilidad de notificación de tos ferina (284). Estos hallazgos sugieren que la vacunación contra la tos ferina sería particularmente importante para los adultos y personas mayores con estas características.

En las personas mayores, a pesar de la disminución de la inmunidad con el aumento de la edad, la mayoría de los vacunados obtienen inmunidad protectora contra el tétanos, la tos ferina y la difteria con un programa de vacunación adecuado (115, 276, 285). Un subanálisis de 2011 que agrupó los resultados de inmunogenicidad en 293 personas mayores de 55 años (edad media 64,4 años) de cuatro ensayos clínicos controlados y aleatorizados de la vacuna dTpa demostró que los niveles de anticuerpos seroprotectores se alcanzaron en un 82,8% para la difteria y en un 94,5% para el tétanos (285). Este subanálisis sugirió que una sola dosis de refuerzo de dTpa o dTpa-IPV induce buenas respuestas inmunológicas en las personas mayores (285). Se ha demostrado que una dosis de refuerzo posterior 10 años más tarde es generalmente tan inmunogénica como el refuerzo inicial y fue bien tolerada (286). Esta evidencia ha llevado a varios consensos de expertos y ministerios de salud a recomendar la aplicación de refuerzos en intervalos de cada 5 a 10 años en pacientes adultos.

Se ha demostrado que las nuevas vacunas que brindan protección contra la tos ferina son seguras, efectivas y rentables. Según los datos disponibles, la vacuna DTP ha demostrado un buen perfil de seguridad. Un estudio publicado en 2020 sintetizó los informes enviados al Sistema de Informes de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS) luego de recibir la vacuna Tdap; VAERS recibió un total de 1798 informes después de Tdap, de los cuales 104 (6%) fueron graves. Este estudio no identificó ningún nuevo problema de seguridad durante casi una década de uso recomendado de Tdap entre personas ≥ 65 años (287).

En cuanto a la vacuna indicada para refuerzo, la mayoría de los esquemas indicados sugieren el uso de Td, Tdap o Tdap-IPV. En comparación con las formulaciones TDaP y TDwp, la Tdap contiene cantidades reducidas (10-50%) de todos los toxoides y antígenos. El contenido de antígeno reducido está diseñado para evitar el aumento de la reactogenicidad históricamente visto con la cuarta y quinta dosis de la vacuna infantil. En ensayos clínicos, una dosis única de refuerzo de Tdap indujo niveles seroprotectores de anticuerpos contra los toxoides diftérico y tetánico en una alta proporción de adultos y personas mayores aproximadamente 1 mes después de la vacunación, independientemente de su historial de vacunación (288–291). En todos los grupos de edad, las tasas de seropositividad para anticuerpos contra los antígenos de la tos ferina fueron $\geq 90\%$; las tasas de respuesta de refuerzo fueron altas (292–294). En adolescentes y adultos, la inmunogenicidad y la reactogenicidad de Tdap fueron generalmente similares a las de la vacuna contra la difteria y el tétanos con antígenos reducidos; la vacuna contra la tos ferina acelular de cinco componentes contra la difteria, el tétanos y los antígenos reducidos, y la vacuna contra la tos ferina acelular con antígenos reducidos (292,294). Se ha demostrado que la vacuna Tdap es altamente inmunogénica, con baja reactogenicidad, en todos los grupos de edad y parece adecuada para refuerzos de Tdap dirigidos y/o repetidos en adultos y personas mayores como parte de las estrategias de inmunización que pueden resultar beneficiosas para limitar aún más la carga de la enfermedad de tos ferina y tétanos (286).

En la mayoría de los esquemas consultados se recomienda que los adultos no vacunados o vacunados de forma incompleta deben recibir vacunas de recuperación. La ACIP recomienda que los adultos que no hayan sido vacunados previamente contra el tétanos y la difteria deben recibir una serie de tres vacunas [al menos una Tdap; las otras dos pueden ser vacunas Td o Tdap (30, 266–269)]. El programa preferido es una dosis de vacuna Tdap seguida de una dosis de vacuna Td o Tdap cuatro semanas después y otra dosis de vacuna Td o Tdap ó a 12 meses después (266).

Los datos sobre el uso de Tdap en el programa de vacunación de recuperación son limitados. Un ensayo clínico controlado aleatorio doble ciego inscribió a 460 adultos de ≥ 40 años que no habían recibido una vacuna contra la difteria o el tétanos durante ≥ 20 años o que tenían un historial de vacunación desconocido. Este estudio no encontró diferencias significativas en las tasas de seroprotección contra la difteria y el tétanos entre

los grupos que usaban programas de recuperación con Td o con Tdap (295). Un análisis de los datos recopilados como parte de un estudio retrospectivo identificó a 13599 personas que habían recibido una dosis inicial de Tdap y luego recibieron otra vacuna Tdap o Td. En este estudio no se evidenció un riesgo elevado de visitas médicas por eventos adversos entre quienes recibieron una dosis posterior de Tdap en comparación con quienes recibieron Td (296). No se encontraron otros estudios que evaluaran la inmunogenicidad, la seguridad o el impacto en desenlaces clínicos del uso de esquemas de recuperación con Tdap versus Td.

Algunos organismos como la ACIP, recomiendan que en los esquemas de recuperación o los refuerzos puedan usarse vacunas Tdap o Td después de la primera dosis de Tdap. El consenso de expertos del CDC y de países como Austria, Grecia, Alemania y Bélgica indican que Tdap tiene un perfil de seguridad tranquilizador y puede usarse como vacuna de refuerzo o de recuperación (30, 266).

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación uno

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: moderada.

Justificación: dada la disminución de la protección de las diferentes vacunas DPT y Td a partir de los 5 años, y las bajas tasas de inmunidad en personas mayores, varios esquemas y programas de inmunización recomiendan la vacunación de recuperación para adultos no inmunizados o con antecedentes poco claros. Sumado a esto, varios de los esquemas consultados recomiendan la administración de una dosis de refuerzo en intervalos de 10 años a lo largo de la vida. Se ha demostrado que las bajas tasas de inmunidad en personas mayores no se deben a la inmunosenescencia y que la vacuna presenta buena inmunogenicidad y seguridad en estos grupos de edad.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: no hay evidencia.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación dos

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: moderada.

Justificación: la tos ferina sigue siendo un importante problema de salud pública. A medida que disminuye la inmunidad, los adultos juegan un papel importante en la dinámica de la infección. La susceptibilidad a la tos ferina en adultos da como resultado no solo una morbilidad directa en estos grupos de edad, sino que también presenta un riesgo de transmisión a los bebés susceptibles no inmunes. En este sentido, parece existir justificación para la consideración de la vacunación universal de los adultos y los esquemas de refuerzo periódicos.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: no hay evidencia.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

9.7.3. Pregunta 3

¿Cuál es la recomendación de vacunación o aplicación de dosis de refuerzo con vacuna contra tétanos ante una herida o lesión aguda en el adulto?

Recomendación 1

La inmunización Td debe revisarse cuando alguien presenta una lesión o herida aguda. Si la inmunización previa fue en un intervalo mayor a cinco años, o es desconocida, se recomienda una nueva administración del esquema completo (5 dosis). Si la inmunización fue en un intervalo menor a cinco años, pero el esquema administrado fue incompleto, se indica completar las cinco dosis.

Esquema:

- Primera dosis día cero.
- Segunda dosis al primer mes.
- Tercera dosis al segundo mes.
- Cuarta dosis al sexto mes.
- Quinta dosis al año.

Las lesiones agudas siguen siendo la causa principal del tétanos (289). Las personas mayores corren el mayor riesgo de tétanos y de muerte relacionada con él (275). Las personas mayores, en particular, presentan menos probabilidades de tener anticuerpos detectables contra el tétanos como resultado de no haber recibido nunca una vacuna primaria o por la disminución de la inmunidad en aquellos que nunca recibieron dosis posteriores de refuerzo de toxoide tetánico. En la encuesta serológica de los Estados Unidos, solo el 31% de las personas mayores de 70 años

tenían anticuerpos protectores contra el tétanos y la difteria (273). Los esquemas de vacunación de la ACIP y el NACI indican que para los pacientes que han recibido un esquema incompleto o un número desconocido de dosis de una vacuna que contiene toxoide tetánico, se debe administrar la inmunización antitetánica (267, 297).

Con la vacunación posterior a la exposición se busca eliminar la fuente de producción de toxinas y neutralizar cualquier otra que pueda haberse liberado (267). Las concentraciones efectivas de

anticuerpos neutralizantes en el momento de la lesión solo se pueden lograr mediante la finalización previa de la serie de vacunas que contienen toxoide tetánico. Los consensos consultados indican que la profilaxis posterior a la exposición de personas

que no están inmunizadas o inmunizadas de forma incompleta (desconocidas o con menos de las dosis indicadas) y que sufren algo más de una herida limpia y menor, debe consistir en vacunas en su serie completa (267, 269, 297).

9.8. Recomendaciones de vacunación contra la COVID-19 en el adulto

9.8.1. Pregunta 1

¿Cuál es el esquema de vacunación contra SARS-CoV-2 (COVID-19) recomendado en los adultos?

Recomendación 1

Para todos los adultos, recomendamos la vacunación contra el COVID-19, con una serie completa de cualquiera de las vacunas disponibles y aprobadas en Colombia.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor.

Certeza de la evidencia: alta.

Recomendación 2

Para todos los adultos se recomienda la vacunación de refuerzo (hasta completar cuarta dosis) al menos seis meses después de la última dosis de la serie inicial.

La indicación y el número de refuerzos se hará según el tipo de biológico utilizado en la serie inicial y las recomendaciones establecidas para las combinaciones de biológicos en Colombia.

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: moderada.

Recomendación 3

Una vez disponibles, se recomienda el uso de vacunas bivalentes de ARNm para todos los adultos, priorizando a las personas mayores de 60 años, independientemente de que no estén vacunadas o hayan recibido previamente una o más dosis de las vacunas monovalentes.

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: baja.

Las vacunas eficaces y seguras fueron, son y serán esenciales para controlar la pandemia de COVID-19 (128). La búsqueda para desarrollar vacunas efectivas contra el SARS-CoV-2 comenzó con el inicio de la pandemia de COVID-19 y la primera dosis de la vacuna se administró en diciembre de 2020 (128–130). Actualmente, la vacunación es un medio fundamental para prevenir la propagación del SARS-CoV-2 y se consideran el enfoque más prometedor para frenar la pandemia de la COVID-19 (129, 131).

La proteína S es el principal sitio de destino antigénico de las vacunas COVID-19. Los anticuerpos producidos por las vacunas COVID-19 se unen al dominio de unión del receptor de la proteína S, evitando que el virus se una al huésped (131, 132). Las vacunas contra la COVID-19 provocan una respuesta sustancial contra la infección posterior por el virus de la COVID-19 y ofrecen protección al reducir el riesgo de enfermedad grave, hospitalizaciones y muerte (132).

La efectividad de las vacunas monovalentes contra la COVID-19 fue alta; sin embargo, se han observado reducciones en la efectividad debido a la disminución de la protección con el tiempo y las diferencias entre el virus para el cual se diseñaron las vacunas iniciales (128, 133). La eficacia de la vacuna de ARNm contra la subvariante BA.4/BA.5 de Ómicron más reciente se vio comprometida incluso después de recibir el primer refuerzo. A medida que la respuesta inmunitaria a través de los anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacunación disminuye con el tiempo y aparecen nuevas subvariantes de Ómicron, surge la necesidad de refuerzos de vacunas actualizadas

(133, 134). En este sentido, la FDA autorizó las vacunas bivalentes Moderna y Pfizer-BioNTech, para su uso como dosis de refuerzo (135).

Efectividad de las vacunas bivalentes: en un estudio en los Estados Unidos de más de 250000 personas sintomáticas a las que se les hizo la prueba del SARS-CoV-2 y habían recibido de dos a cuatro dosis de vacunas monovalentes, la efectividad relativa de la vacuna de una dosis de refuerzo bivalente en comparación con la de ≥ 2 dosis de vacuna monovalente entre personas cuando habían transcurrido 2-3 meses y ≥ 8 meses desde la última dosis monovalente fue del 30 y del 56% entre personas de 18 a 49 años; 31 y 48% entre personas de 50 a 64 años, y 28 y 43% entre personas ≥ 65 años, respectivamente. Este estudio consideró que las dosis de refuerzo de ARNm bivalente brindan protección adicional contra el SARS-CoV-2 sintomático en personas inmunocompetentes que anteriormente recibieron solo la vacuna monovalente, y los beneficios relativos aumentan con el tiempo desde que recibieron la dosis de vacuna monovalente más reciente (298). Por otro lado, un estudio observacional de 1168 pacientes inmunocompetentes de ≥ 65 años hospitalizados en la red multiestatal IVY Network, mostró que una dosis de refuerzo bivalente proporcionó un 73% de protección adicional contra la hospitalización por COVID-19 en comparación con la vacunación anterior con ARNm monovalente únicamente (149). Asimismo, un estudio evaluó los datos de 1070136 participantes recopilados durante 99 días a lo largo de los cuales se administraron refuerzos bivalentes y los 99 días anteriores en los que se administraron refuerzos monovalentes (299). Este último estudio encontró que la efectividad de la

vacuna contra la infección grave que provocó la hospitalización entre los días 15 y 99 después de recibir una dosis de refuerzo monovalente fue del 25,2% y la eficacia de la vacuna correspondiente para una dosis de refuerzo bivalente fue del 58,7%; la diferencia en la efectividad de la vacuna frente a este resultado entre el refuerzo bivalente y el refuerzo monovalente fue de 33,5 puntos porcentuales (299). El análisis de evidencia indirecta de los ensayos de vacunas monovalentes con los estudios de observación, respaldan el uso de vacunas bivalentes (149, 298, 299).

Los datos preliminares de cuatro países escandinavos utilizaron datos administrativos vinculados para evaluar la eficacia de una cuarta dosis (ya sea original, BA.1 bivalente o BA.4/5 bivalente) hasta 60 días después de recibir la dosis de refuerzo en relación con una tercera dosis original de la vacuna. Independientemente del producto recibido, una cuarta dosis se asoció con riesgos significativamente reducidos de hospitalización y muerte, en comparación con recibir solo tres dosis. Hubo una tendencia hacia una mayor protección contra los resultados graves asociados con una cuarta dosis de la vacuna bivalente en comparación con una cuarta dosis de la vacuna original; sin embargo, las estimaciones del efecto fueron imprecisas con amplios intervalos de confianza (300).

Los ensayos clínicos de las vacunas bivalentes de Moderna y Pfizer-BioNTech incluyeron a 437 y 315 participantes que recibieron 50 μ g de refuerzo bivalente con ómicron BA.1 y 30 μ g de refuerzo bivalente que contienen ómicron BA.1,

respectivamente. Entre adultos de ≥ 18 años, las proporciones medias geométricas de los títulos de neutralización 28 días después de la dosis de refuerzo bivalente de Moderna (ancestral y variante BA.1) fueron 1,2 veces mayores para los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 ancestral y 1,8 veces más altos para los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 de ómicron en comparación con los títulos en aquellos que recibieron una dosis de refuerzo monovalente de Moderna. Entre adultos mayores de 55 años, las GMR de los títulos de neutralización 1 mes después de una dosis de refuerzo bivalente (ancestral y BA.1) de Pfizer-BioNTech fueron equivalentes para los anticuerpos ancestrales contra el SARS-CoV-2 y 1,6 veces más altas para los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 de ómicron, comparados con títulos en personas que recibieron una dosis de refuerzo monovalente de Pfizer-BioNTech (135,301,302).

Los datos de los estudios de inmunogenicidad no son concluyentes. Dos estudios sugieren que los refuerzos bivalentes que incluyen la proteína de pico BA.4/5 inducen niveles más altos de anticuerpos contra el virus BA.4/5 en comparación con los refuerzos monovalentes (303, 304). Un estudio analizó las actividades neutralizantes de tres paneles de suero humano recolectados de individuos 23 a 94 días después de un refuerzo bivalente BA.5 de personas con infección previa por SARS-CoV-2 y 2 a 4 dosis de la vacuna de ARNm original; encontró que un refuerzo bivalente BA.5 provocó un título de neutralización alto contra BA.4/5 medido entre 14 y 32 días después del

refuerzo; sin embargo, el BA.5 bivalente booster no produjo una neutralización robusta frente a los recién surgidos BA.2.75.2, BQ.1.1 o XBB.1 (305). Esta discordancia entre los resultados de los estudios no está bien dilucidada y puede deberse a diferencias en las técnicas.

Seguridad de las vacunas bivalentes: en los ensayos clínicos de las dosis de refuerzo bivalentes de Moderna y Pfizer-BioNTech, las tasas de eventos adversos locales o sistémicos ocurrieron con una frecuencia similar o menor después de una dosis de refuerzo bivalente que después de la segunda dosis de una serie primaria con la misma vacuna (301, 302). No se informaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna para las dosis de refuerzo bivalentes actualizadas de ARNm COVID-19 (135).

Usos de las vacunas bivalentes: en Estados Unidos, para las personas mayores de 12 años se recomienda una única vacuna bivalente de ARNm, independientemente de que no estén vacunados o hayan recibido previamente una o más dosis de la vacuna monovalente (135, 298). En personas mayores de 65 años se recomienda una sola vacuna bivalente de ARNm, aunque también se permite una dosis bivalente adicional en este grupo de edad (135). Aunque las recomendaciones anteriores habían incluido una serie primaria de dos dosis para personas no vacunadas, los CDC recomiendan una sola dosis considerando que sea suficiente para conferir protección dada la seroprevalencia, ya sea por vacunación o infección (133, 135,

298). El NACI recomienda la aplicación de dosis de refuerzo a partir de la primavera de 2023 en personas de 80 años y mayores, en residentes de hogares de cuidado a largo plazo y en pacientes inmunocomprometidos de moderados a graves (306). El NACI recomienda preferiblemente el uso de una dosis única de vacuna bivalente (306). Por el momento, no hay recomendaciones de uso de vacunas bivalentes por parte del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

Por su parte, en Chile ya se inició la administración de refuerzos con vacuna bivalente en adultos inmunocomprometidos o mayores de 50 años (307). Por su parte, el gobierno argentino autorizó el uso de vacunas bivalentes como refuerzo en todos los mayores de 12 años (308).

Duración de la inmunidad con vacunas bivalentes y periodicidad de refuerzos: hasta el momento de la realización de la presente revisión, no se encontraron estudios que evaluaran la duración de la inmunidad con vacunas bivalentes contra COVID-19. Tampoco se encontraron consensos o recomendaciones que indicaran la periodicidad del uso de esta vacuna como refuerzo.

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación uno

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor.

Certeza de la evidencia: alta.

Justificación: las vacunas disponibles en los Estados Unidos reducen sustancialmente el riesgo de COVID-19, especialmente de enfermedad grave/crítica, y se han asociado con reducciones significativas en las hospitalizaciones y muertes asociadas con COVID-19, incluso en el contexto de variantes que evaden parcialmente las vacunas inducidas. Respuestas inmunes. Aunque la eficacia disminuye, la inmunidad inducida por la vacuna sigue reduciendo el riesgo de enfermedad grave y la repetición de la vacunación se asocia con un aumento relativo de la eficacia durante varios meses.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: (Utami et al, 2022): la administración de vacunas contra la COVID-19 fue rentable e incluso económica. Los estudios encontraron que la vacunación era más rentable para reducir la propagación del virus y la mortalidad que causaba que no vacunarse.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación uno

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: moderada.

Justificación: para abordar la actual pandemia en curso con nuevas variantes, actualmente tanto delta como ómicron aumentan rápidamente la cantidad de nuevas infecciones, hospitalizaciones y mortalidad; todos los hallazgos revisados respaldan la evidencia de la vacuna de dosis de refuerzo contra las variantes del SARS-CoV-2, incluido ómicron.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: (Rui Li et al., 2022): es probable que ofrecer el refuerzo BNT162b2 a personas mayores de 65 años o más en los Estados Unidos sea rentable. Las vacunas y los refuerzos menos eficaces aún pueden ser rentables en entornos de alta transmisión de SARS-CoV-2.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación tres

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Certeza de la evidencia: moderada.

Justificación: las dosis de refuerzo o la finalización de series primarias con la vacuna bivalente contra la COVID-19 podrían mejorar la protección contra los sublinajes ómicron del SARS-CoV-2. En los estudios observacionales, los refuerzos y/o las series primarias con la vacuna bivalente han demostrado mayor beneficio clínico, en comparación con los esquemas monovalentes. A su vez, no se ha demostrado mayor incidencia de eventos adversos graves o severos con las vacunas bivalentes. Varios países ya iniciaron la recomendación del uso en adultos de vacunas bivalentes. Aún no se conoce la duración de la inmunidad de esta vacuna y la necesidad de refuerzos periódicos; sin embargo, dada la naturaleza del virus es esperable el requerimiento de los mismos. Se insta a las autoridades colombianas a la adquisición de vacunas bivalentes.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: (Rui Li et al., 2022): es probable que ofrecer el refuerzo BNT162b2 a personas mayores de 65 años o más en los Estados Unidos sea rentable. Las vacunas y los refuerzos menos eficaces aún pueden ser rentables en entornos de alta transmisión de SARS-CoV-2.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

9.9. Recomendaciones de vacunación con triple viral en adultos

9.9.1. Pregunta 1

¿Existe beneficio en el uso de vacuna triple viral en los adultos en Colombia?

Recomendación 1

Dado que en Colombia las campañas de vacunación masivas con la triple viral se establecieron en 1993, y ante la baja certeza de la evidencia respecto al beneficio de programas de vacunación en adultos que no estuvieron expuestos a virus circulantes salvajes, este consenso no recomienda el uso universal de un esquema de dosis única de vacuna triple viral en personas mayores de 60 años.

Si no existe un antecedente de vacunación con triple viral, o es desconocido, se podría considerar la administración de una dosis única de vacuna bivalente (sarampión- rubeola) en el adulto.

Fuerza de la recomendación: débil en contra.

Certeza de la evidencia: muy baja.

El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) indica que se debe administrar al menos una dosis de la vacuna MMR a los adultos nacidos en 1957 o después, a menos que haya pruebas de laboratorio de inmunidad a cada uno de los tres virus [o una contraindicación médica para la vacunación (127)]. Dado que puede ser difícil obtener registros de vacunación infantil, una estrategia práctica respaldada por el Colegio Americano de Médicos consiste en vacunar a todos los adultos nacidos después de 1956 (127). Para el National Advisory Committee on Immunization (NACI), de Canadá, los adultos sin contraindicaciones, nacidos en 1970 o después deben vacunarse con 1 dosis de la vacuna MMR (309).

En España se recomiendan dos dosis con un intervalo entre ellas de al menos 4 semanas, a las personas nacidas a partir de 1970 y sin historia de vacunación (310). En Alemania, el esquema de inmunización incluye una dosis de sarampión para adultos nacidos después de 1970 sin vacunación o historial de vacunación incierto o solo una vacunación durante la infancia (310). En los otros países europeos pertenecientes al European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) no hay recomendaciones concretas del uso de la vacuna en adultos sanos y sin factores de riesgo.

En Argentina, todos los nacidos después de 1965 deben acreditar dos dosis de vacuna con componente contra sarampión (311). Las personas nacidas antes del año 1965 se consideran inmunes por haber estado expuestas a ambos virus (311). Por su parte, en México para 2022 se indicaba la vacunación en pacientes que no han sido inmunizados o tienen esquema incompleto hasta los 39 años. Si no existe antecedente de vacunación se indican dos dosis, la primera al primer contacto y la segunda 4 semanas después de la primera (312). En pacientes con esquema incompleto se da una dosis única al primer contacto.

Estas recomendaciones suelen basarse según los años de implementación de los programas de vacunación efectivos en cada país. Por ejemplo, en España en 1981 se introdujo una vacuna al esquema de vacunación, pero hasta 1995 no se implantó una vacunación con dos dosis (313). En este sentido los nacidos antes de 1970 tuvieron contacto frecuente con el virus salvaje y, a los nacidos después de 1980, seguro que al menos les pusieron una dosis eficaz y desde 1995 las dos dosis en toda España (313).

Esta exploración no encontró otras revisiones de la literatura de los últimos 5 años, estudios experimentales u estudios observacionales que evalúen las estrategias o programas de vacunación con triple viral en adultos nacidos a partir de determinados años.

Se ha producido un aumento sustancial en la cantidad de brotes de paperas y casos asociados a brotes en los Estados Unidos desde finales de 2015 (127). En países como Estados Unidos, los departamentos de salud a menudo consideran realizar campañas de vacunación con MMR para controlar los brotes, incluso en poblaciones con altas tasas de cobertura de dos dosis, pero existen datos limitados sobre el efecto de una tercera dosis de MMR (127).

Tras una revisión rápida, se encontró que 3 estudios observacionales han evaluado el uso de una tercera dosis de la vacuna MMR para la prevención de las paperas, en entornos de brotes entre poblaciones con alta cobertura con 2 dosis de la vacuna triple viral (314–316). Todos los estudios informaron tasas de ataque más bajas entre las personas que recibieron la tercera dosis durante el brote en comparación con las personas que recibieron 2 dosis antes del brote, pero solo un estudio encontró una razón de riesgo estadísticamente significativa (314). Este estudio también encontró que los estudiantes que habían recibido 2 dosis de la vacuna triple viral ≥ 13 años antes del brote tenían nueve veces o más el riesgo de contraer paperas que aquellos que habían recibido la segunda dosis dentro de los 2 años anteriores al brote (314). Los eventos adversos no graves fueron leves y se informaron en tasas bajas (314). Más del 95% de los pacientes incluidos en estos estudios eran niños, adolescentes y adultos jóvenes (314–316).

Tras estos resultados, el ACIP indicó en 2022 que las personas vacunadas previamente con 2 dosis de una vacuna que contiene el virus de las paperas, y que hacen parte de un grupo o población con mayor riesgo de contraer paperas debido a un brote, deben recibir una tercera dosis de una vacuna triple viral (127). En los esquemas y planes de vacunación consultados en otros países, no se encontraron recomendaciones que indicaran el uso de una tercera dosis de vacuna triple viral en el contexto de epidemias.

Esta revisión no encontró otras exploraciones en la literatura que evalúen la seguridad y eficacia del uso de terceras dosis de vacuna triple viral en brotes de parotiditis. A su vez, la evidencia generada es en niños, adolescentes y adultos jóvenes. No se encontraron estudios con una proporción importante de adultos de edad media y avanzada.

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación uno

Fuerza de la recomendación: débil en contra.

Certeza de la evidencia: muy baja.

Justificación: algunos planes de vacunación actuales están indicando la aplicación de esquemas de una dosis de vacuna triple viral en pacientes que nacieron posteriormente a determinado año y no estuvieron en contacto con virus de sarampión, rubeola y paperas salvajes circulantes. El año definido en cada esquema se establece según los antecedentes históricos de las campañas de vacunación contra el sarampión, principalmente. No existe ninguna evidencia que evalúe el beneficio clínico de estas indicaciones. Tampoco hay estudios de costo efectividad. La evidencia se extrapola del gran cuerpo de resultados que soportan la eficacia y seguridad de los programas de vacunación contra el sarampión, la rubeola y las paperas implementados hasta el momento.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: no hay evidencia.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

9.10. Recomendaciones de vacunación contra el meningococo en adultos

9.10.1. Pregunta 1

¿Cuáles son las indicaciones de inmunización contra el meningococo en adultos sanos?

Recomendación 1

No existe indicación para la vacunación rutinaria contra el meningococo en adultos sanos.

Fuerza de la recomendación: débil en contra.

Certeza de la evidencia: muy baja.

La indicación de la vacuna contra el meningococo en poblaciones adultas sanas es poco clara. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda el uso de vacunas MCV o MVP tetravalentes para personas de 2 a 55 años con mayor riesgo de enfermedad meningocócica, como microbiólogos expuestos habitualmente a aislamientos de *N. meningitidis*, reclutas militares o estudiantes universitarios de primer año de hasta 21 años que viven en dormitorios si no fueron vacunados más allá de los 16 años, con una dosis de refuerzo cada 5 años si continúan en

riesgo (151). El National Advisory Committee on Immunization (NACI) recomienda el uso de una vacuna tetravalente en conjunto con una vacuna con el serotipo B, únicamente en personas mayores con alto riesgo (317). El NACI indica la vacunación rutinaria a los adultos jóvenes (18 a 24 años) con una dosis de la vacuna Men-C-ACYW, incluso si previamente se vacunaron cuando eran bebés o niños pequeños. Ningún país europeo recomienda actualmente la vacunación rutinaria contra meningococo para adultos sanos y sin factores de riesgo (317).

Marco de la evidencia a la decisión de la recomendación uno

Fuerza de la recomendación: débil en contra.

Certeza de la evidencia: muy baja.

Justificación: no existe evidencia que demuestre un beneficio en la vacunación rutinaria contra el meningococo en adultos. La mayoría de los consensos solo lo recomiendan en poblaciones con alto riesgo de contagio.

- Marco de evidencia a la decisión: juicio del panel de expertos.
- Balance riesgo-beneficio: probablemente no favorece la intervención.
- Recursos (costos) requeridos: no hay evidencia.
- Valores y preferencias: no hay evidencia.
- Costo efectividad: no hay evidencia.
- Equidad: no hay evidencia.
- Aceptabilidad: no hay evidencia.
- Factibilidad: no hay evidencia.

Conclusiones del consenso

Si bien la inmunización se reconoce como uno de los servicios de prevención primaria más efectivos en mejorar la salud y el bienestar, las tasas de inmunización de adultos y personas mayores siguen siendo bajas. Aumentar la cobertura requiere el compromiso de los profesionales de la salud con una estrategia nacional multifacética para mejorar el acceso a las vacunas para adultos y personas mayores a través de recomendaciones claras y concisas que estén al alcance de otros profesionales de la salud y la población en general. Las tácticas exitosas para mejorar las tasas de cobertura de inmunización de adultos y personas mayores darán como resultado reducciones en la morbilidad, la mortalidad y los costos de atención médica. Este proyecto convocó a diversas partes interesadas para la construcción de las recomendaciones de diez vacunas relevantes en los programas de inmunización para adultos.

Realizar un consenso que brinde recomendaciones actualizadas de vacunación para los adultos y personas mayores en Colombia es una necesidad para que los profesionales de la salud mejoren sus conocimientos. También, es un llamado a los tomadores de decisión para la revisión y actualización de los actuales programas de inmunización.

Referencias

1. Jun Lu P, Santibanez TA, Williams WW, Zhang J, Ding H, Bryan L, et al. Surveillance of influenza vaccination coverage--United States, 2007-08 through 2011-12 influenza seasons. *MMWR Surveill Summ*. 2013 Oct;62(4):1-28.
2. Orenstein WA, Gellin BG, Beigi RH, Despres S, LaRussa PS, Lynfield R, et al. Recommendations from the National Vaccine Advisory Committee: Standards for adult immunization practice. *Public Health Reports*. 2014;129(2):115-23.
3. Reiter PL, McRee AL, Pepper JK, Gilkey MB, Galbraith KV, Brewer NT. Longitudinal predictors of human papillomavirus vaccination among a national sample of adolescent males. *Am J Public Health*. 2013 Aug;103(8):1419-27.
4. Noninfluenza vaccination coverage among adults—United States, 2011. *JAMA*. 2013 Mar 13;309(10):974.

5. Viswanath K, Bekalu M, Dhawan D, Pinnamaneni R, Lang J, McCloud R. Individual and social determinants of COVID-19 vaccine uptake. *BMC Public Health*. 2021 Dec 1;21(1).
6. Fedele F, Aria M, Esposito V, Micillo M, Cecere G, Spano M, et al. COVID-19 vaccine hesitancy: a survey in a population highly compliant to common vaccinations. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(10):3348–54.
7. Vergara RJD, Sarmiento PJD, Lagman JDN. Building public trust: a response to COVID-19 vaccine hesitancy predicament. *J Public Health (Oxf)*. 2021 Jun 1;43(2):e291–2.
8. Mathieu E, Ritchie H, Rod s-Guirao L, Appel C, Giattino C, Hasell J, et al. Coronavirus pandemic (COVID-19). *Our world in data* [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2023 Jun 16];1. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
9. Adult vaccination: Now is the time to realize an unfulfilled potential - PMC [Internet]. [cited 2023 Feb 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635860/>.
10. Lu PJ, Euler GL. Influenza, hepatitis B, and tetanus vaccination coverage among health care personnel in the United States. *Am J Infect Control*. 2011 Aug;39(6):488–94.
11. Ding H, Black CL, Ball S, Fink RV, Williams WW, Fiebelkorn AP, et al. Influenza vaccination coverage among pregnant women — United States, 2016–17 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 Sep 29;66(38):1016–22.
12. Singleton JA, Santibanez TA, Wortley PM. Influenza and pneumococcal vaccination of adults aged ≥65: Racial/ethnic differences. *Am J Prev Med*. 2005 Dec;29(5):412–20.
13. Nichol KL, Mac Donald R, Hauge M. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccination behavior among high-risk adults. *J Gen Intern Med*. 1996;11(11):673–7.
14. Molinari NAM, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: Measuring disease burden and costs. *Vaccine*. 2007 Jun 28;25(27):5086–96.
15. Castillo-Rodriguez L, Malo-Sanchez D, Diaz-Jimenez D, Garcia-Velasquez I, Pulido P, Castaneda-Orjuela C. Economic costs of severe seasonal influenza in Colombia, 2017–2019: A multi-center analysis. *PLoS One* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Jun 16];17(6). Available from: [/pmc/articles/PMC9205505/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9205505/).
16. Akbar AN, Henson SM, Lanna A. Senescence of T lymphocytes: Implications for enhancing human immunity. *Trends Immunol*. 2016 Dec 1;37(12):866–76.

17. Ciabattini A, Nardini C, Santoro F, Garagnani P, Franceschi C, Medaglini D. Vaccination in the elderly: The challenge of immune changes with aging. *Semin Immunol*. 2018 Dec 1;40:83–94.
18. Weinberger B. Vaccines for the elderly: Current use and future challenges. *Immunity and Ageing*. 2018 Jan 22;15(1).
19. Zimmerman RK, Santibanez TA, Janosky JE, Fine MJ, Raymund M, Wilson SA, et al. What affects influenza vaccination rates among older patients? An analysis from inner-city, suburban, rural, and veterans affairs practices. *American Journal of Medicine*. 2003;114(1):31–8.
20. Tan L. Adult vaccination: Now is the time to realize an unfulfilled potential. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2015 [cited 2023 Feb 5];11(9):2158. Available from: [/pmc/articles/PMC4635860/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25860463/).
21. Ylitalo KR, Lee H, Mehta NK. Health care provider recommendation, human papillomavirus vaccination, and Race/Ethnicity in the US national immunization survey. *Am J Public Health*. 2013;103(1):164–9.
22. National Vaccine Advisory Committee. A pathway to leadership for adult immunization: recommendations of the National Vaccine Advisory Committee: approved by the National Vaccine Advisory Committee on June 14, 2011. *Public Health Rep*. 2012;127 Suppl:1–42.
23. Ten great public health achievements - United States, 1900-1999. *JAMA*. 1999 Apr 28;281(16):1481.
24. Sachs J. Protecting the public's health: Critical functions of the section 317 immunization program. A report of the national vaccine advisory committee. *Public Health Reports*. 2013;128(2):78–95.
25. Walker AT, Smith PJ, Kolasa M, Centers for Disease Control. Reduction of racial/ethnic disparities in vaccination coverage, 1995-2011. *MMWR Surveill Summ*. 2014;63 Suppl 1:7–12.
26. Wu LA, Kanitz E, Crumly J, D'Ancona F, Strikas RA. Adult immunization policies in advanced economies: Vaccination recommendations, financing, and vaccination coverage. *Int J Public Health*. 2013;58(6):865–74.
27. Leidner AJ, Murthy N, Chesson HW, Biggerstaff M, Stoecker C, Harris AM, et al. Cost-effectiveness of adult vaccinations: A systematic review. *Vaccine* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Jun 17];37(2):226. Available from: [/pmc/articles/PMC6545890/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/306545890/).
28. Recommended vaccines for adults | CDC [Internet]. [cited 2023 Feb 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/index.html>.
29. Kieninger-Baum DM, Zepp F. Vaccination in adults. *Internist (Berl)* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Jun 17];52(3):239–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21344193/>.

30. ECDC. Vaccine Scheduler | ECDC [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://vaccine->
31. Immunization, Vaccines and Biologicals [Internet]. [cited 2023 Feb 5]. Available from: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/who-recommendations-for-routine-immunization---summary-tables>.
32. Yamayoshi S, Kawaoka Y. Current and future influenza vaccines. *Nat Med*. 2019 Feb 1;25(2):212–20.
33. Lewnard JA, Cobey S. Immune history and influenza vaccine effectiveness. *Vaccines (Basel)*. 2018 Jun 1;6(2).
34. Chan L, Alizadeh K, Alizadeh K, Fazel F, Kakish JE, Karimi N, et al. Review of influenza virus vaccines: The qualitative nature of immune responses to infection and vaccination is a critical consideration. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Mar 27];9(9). Available from: [/pmc/articles/PMC8471734/](https://pmc/articles/PMC8471734/).
35. Yedidia T Ben, Rudolph W. Development of a universal influenza vaccine. *Bioprocess Int*. 2011 Sep;9(SUPPL. 8):46–9.
36. McLean HQ, Belongia EA. Influenza vaccine effectiveness: New insights and challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021 Jun 1;11(6).
37. Keshavarz M, Mirzaei H, Salemi M, Momeni F, Mousavi MJ, Sadeghalvad M, et al. Influenza vaccine: Where are we and where do we go? *Rev Med Virol*. 2019 Jan 1;29(1).
38. Poland GA. Influenza vaccine failure: failure to protect or failure to understand? *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2018 Jun 3 [cited 2023 Mar 29];17(6):495–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29883218/>.
39. Sasaki E, Hamaguchi I, Mizukami T. Pharmacodynamic and safety considerations for influenza vaccine and adjuvant design. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Mar 29];16(11):1051–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32772723/>.
40. Sekiya T, Ohno M, Nomura N, Handabile C, Shingai M, Jackson DC, et al. Selecting and using the appropriate influenza vaccine for each individual. *Viruses* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Mar 29];13(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34073843/>.
41. Ferdinands JM, Patel M. Influence of disease attenuation on relative influenza vaccine effectiveness by vaccine type. *Vaccine* [Internet]. 2022 Apr 26 [cited 2023 Mar 29];40(19):2797–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35331567/>.
42. Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, Chung JR, Broder KR, Talbot HK, et al. Prevention

- and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022–23 Influenza Season. *MMWR Recommendations and Reports* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 27];71(1). Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7101a1.htm>.
43. Kim YH, Hong KJ, Kim H, Nam JH. Influenza vaccines: Past, present, and future. *Rev Med Virol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Mar 29];32(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33949021/>.
44. Buchy P, Badur S. Who and when to vaccinate against influenza. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Apr 1;93:375–87.
45. Briles DE, Paton JC, Mukerji R, Swiatlo E, Crain MJ. Pneumococcal vaccines. Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Braunstein M, Rood JJ, editors. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2019 Dec 19 [cited 2023 Apr 12];7(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31858954/>.
46. Weil-Olivier C, van der Linden M, de Schutter I, Dagan R, Mantovani L. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: A European perspective. *BMC Infect Dis*. 2012 Sep 7;12.
47. Isturiz RE, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jodar L, Webber C, Sings HL, et al. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2016 Mar 3 [cited 2023 Apr 12];15(3):279–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26651847/>.
48. Sings HL. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults – Addressing an unmet medical need for non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Vaccine*. 2017 Sep 25;35(40):5406–17.
49. Public Health Agency of Canada. National Advisory Committee on Immunization. Public health level recommendations on the use of pneumococcal vaccines in adults, including the use of 15-valent and 20-valent conjugate vaccines. :102.
50. Sewell HE, Conway S, Douglas C. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older People. *Sr Care Pharm* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Apr 11];38(4):148–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36949560/>.
51. Musher D, Rodriguez-Barradas MC. Pneumococcal vaccination in adults - UpToDate [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-vaccination-in-adults>.
52. Sikkjær MG, Pedersen AA, Wik MS, Stensholt SS, Hilberg O, Løkke A. Vaccine effectiveness of the pneumococcal polysaccharide and conjugated vaccines in elderly and high-risk populations in preventing invasive pneumococcal disease: a systematic search and meta-analysis. *Eur Clin Respir J* [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 11];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36698750/>.

53. De Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, et al. Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain from 2009 through 2019 in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Apr 12];73(11):E3778–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32990303/>.
54. Isturiz R, Grant L, Gray S, Alexander-Parrish R, Jiang Q, Jodar L, et al. Expanded analysis of 20 pneumococcal serotypes associated with radiographically confirmed community-acquired pneumonia in hospitalized US adults. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Apr 11];73(7):1216–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33982098/>.
55. Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, Von Eiff C, Leverkus FW. Efficacy of PPV23 in preventing pneumococcal pneumonia in adults at increased risk. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Apr 12];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26761816/>.
56. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2019 Nov 22 [cited 2023 Apr 12];68(46):1069–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751323/>.
57. Theilacker C, Fletcher MA, Jodar L, Gessner BD. PCV13 vaccination of adults against pneumococcal disease: What we have learned from the Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults (CAPItA). *Microorganisms* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Apr 12];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35056576/>.
58. 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* [Internet]. 2019 Jun 18 [cited 2023 Apr 11];69(1):34–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312379/>.
59. Marra F, Vadlamudi NK. Efficacy and safety of the pneumococcal conjugate 13-valent vaccine in adults. *Aging Dis* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Apr 12];10(2):404–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31011485/>.
60. Elbahrawy A, Atalla H, Alborai M, Alwassief A, Madian A, El Fayoumie M, et al. Recent advances in protective vaccines against hepatitis viruses: A narrative review. *Viruses*. 2023 Jan 12;15(1).
61. Kozak M, Hu J. The integrated consideration of vaccine platforms, adjuvants, and delivery routes for successful vaccine development. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2023 Mar 17 [cited 2023 Apr 16];11(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36992279>.
62. Zhao H, Zhou X, Zhou YH. Hepatitis B vaccine development and implementation. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2023 Apr 12];16(7):1000–1010. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511111/>.

- 2023 Apr 16];16(7):1533–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32186974/>.
63. Van Den Ende C, Marano C, Van Ahee A, Bunge EM, De Moerlooze L. The immunogenicity and safety of GSK's recombinant hepatitis B vaccine in adults: a systematic review of 30 years of experience. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2017 Aug 3 [cited 2023 Apr 18];16(8):811–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28573913/>.
64. Mohanty P, Jena P, Patnaik L. Vaccination against hepatitis B: A scoping review. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Apr 18];21(12):3453. Available from: [/pmc/articles/PMC8046310/](https://pmc/articles/PMC8046310/).
65. Stasi C, Silvestri C, Voller F. Hepatitis B vaccination and immunotherapies: an update. *Clin Exp Vaccine Res* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Apr 18];9(1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC7024731/](https://pmc/articles/PMC7024731/).
66. Poorolajal J, Mahmoodi M, Haghdoost A, Majdzadeh R, Nasser-Moghadam S, Ghalichi L, et al. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 Nov 10.
67. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of hepatitis B virus infection and impact of vaccination on disease. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Apr 18];20(4):607–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742003/>.
68. Jackson S, Lentino J, Kopp J, Murray L, Ellison W, Rhee M, et al. Immunogenicity of a two-dose investigational hepatitis B vaccine, HBsAg-1018, using a toll-like receptor 9 agonist adjuvant compared with a licensed hepatitis B vaccine in adults. *Vaccine* [Internet]. 2018 Jan 29 [cited 2023 Apr 18];36(5):668–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29289383/>.
69. Mohanty P, Jena P, Patnaik L. Vaccination against hepatitis B: A scoping review. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Apr 19];21(12):3453–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33369439/>.
70. Komatsu H. Hepatitis B virus: Where do we stand and what is the next step for eradication? *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 21;(27):8998–9016.
71. Weng MK, Doshani M, Khan MA, Frey S, Ault K, Moore KL, et al. Universal hepatitis B vaccination in adults aged 19–59 years: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Apr 18];71(13):477–83. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7113a1.htm>.
72. Warren-Gash C, Forbes H, Breuer J. Varicella and herpes zoster vaccine development: lessons learned. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2017 Dec 2 [cited 2023 Apr 12];16(12):1191–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29047317/>.

73. Schmader K. Herpes Zoster. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018 Aug 7 [cited 2023 Apr 12];169(3):ITC17–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30083718/>.
74. Bader MS. Herpes zoster: diagnostic, therapeutic, and preventive approaches. *Postgrad Med*. 2013;125(5):78–91.
75. Goldstein MR, Mascitelli L. Herpes zoster. *Ann Intern Med*. 2018 Dec 18;169(12):897.
76. Weinberg A, Lazar AA, Zerbe GO, Hayward AR, Chan ISF, Vessey R, et al. Influence of age and nature of primary infection on varicella-zoster virus-specific cell-mediated immune responses. *J Infect Dis* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2023 Apr 12];201(7):1024–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20170376/>.
77. John AR, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Apr 12];31(4):811. Available from: <https://pmc/articles/PMC5724974/>.
78. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Langan SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ*. 2014 May 13;348.
79. Cadogan SL, Mindell JS, Breuer J, Hayward A, Warren-Gash C. Prevalence of and factors associated with herpes zoster in England: a cross-sectional analysis of the Health Survey for England. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Apr 12];22(1):1–9. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07479-z>.
80. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Apr 12];7(1). Available from: <https://pmc/articles/PMC6984676/>.
81. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 May 28 [cited 2023 Apr 12];372(22):2087–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25916341/>.
82. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, Tinoco JC, Yu CJ, Andrews C, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine confers long-term protection against herpes zoster: Interim results of an extension study of the pivotal phase 3 clinical trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022 Apr 4 [cited 2023 Apr 12];74(8):1459. Available from: <https://pmc/articles/PMC9049256/>.
83. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, Tinoco JC, Yu CJ, Andrews C, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022 Apr 4 [cited 2023 Apr 12];74(8):1459. Available from: <https://pmc/articles/PMC9049256/>.

84. Schwarz TF, Volpe S, Catteau G, Chlibek R, David MP, Richardus JH, et al. Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2018 Jun 3 [cited 2023 Apr 12];14(6):1370–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461919/>.
85. López-Fauqued M, Co-van der Mee M, Bastidas A, Beukelaers P, Dagnew AF, Fernandez Garcia JJ, et al. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in immunocompromised populations: An overview of six trials. *Drug Saf* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Apr 12];44(7):811–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115324/>.
86. Nelson JC, Ulloa-Pérez E, Yu O, Cook AJ, Jackson ML, Belongia EA, et al. Active postlicensure safety surveillance for recombinant zoster vaccine using electronic health record data. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Apr 12];192(2):205–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36193854/>.
87. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Marks M, Hansen J, Lewis ; Edwin, et al. Effectiveness of live Zoster vaccine in preventing postherpetic neuralgia (PHN). *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Apr 12];3(suppl_1). Available from: https://academic.oup.com/ofid/article/3/suppl_1/128/2637678.
88. Sullivan NL, Eberhardt CS, Wieland A, Vora KA, Pulendran B, Ahmed R. Understanding the immunology of the Zostavax shingles vaccine. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Apr 12];59:25–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30970291/>.
89. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, Hales CM, Sy LS, Tartof SY, et al. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged ≥60 years. *J Infect Dis* [Internet]. 2016 Jun 15 [cited 2023 Apr 12];213(12):1872–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908728/>.
90. Whitley RJ. Waning efficacy of the herpes zoster vaccine. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 Mar 15;60(6):910–1.
91. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Mar 15 [cited 2023 Apr 12];60(6):900–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25416754/>.
92. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Marks M, Hansen J, Lewis E, et al. Long-term effectiveness of the live zoster vaccine in preventing shingles: A cohort study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Apr 12];187(1):161–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29309521/>.
93. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012 Apr 12 [cited 2023 Apr 25];366(15):1423–32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1110265>.

94. Izmirly AM, Alturki SO, Alturki SO, Connors J, Haddad EK. Challenges in dengue vaccines development: Pre-existing infections and cross-reactivity. *Front Immunol*. 2020 Jun 16;11:1055.
95. Torres-Flores JM, Reyes-Sandoval A, Salazar MI. Dengue vaccines: An update. *BioDrugs* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Apr 25];36(3):325–36. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40259-022-00531-z>.
96. Norshidah H, Vignesh R, Lai NS. Updates on dengue vaccine and antiviral: Where are we heading? *Molecules* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Apr 25];26(22). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34833860/>.
97. Tully D, Griffiths CL. Dengvaxia: the world's first vaccine for prevention of secondary dengue. *Ther Adv Vaccines Immunother* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 25];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34036241/>.
98. Thomas SJ, Yoon IK. A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2019 Oct 3 [cited 2023 Apr 25];15(10):2295–314. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31589551/>.
99. Deng SQ, Yang X, Wei Y, Chen JT, Wang XJ, Peng HJ. A Review on Dengue Vaccine Development. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Apr 25];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32024238/>.
100. Foucambert P, Esbrand FD, Zafar S, Panthangi V, Kurupp ARC, Raju A, et al. Efficacy of dengue vaccines in the prevention of severe dengue in children: A systematic review. *Cureus* [Internet]. 2022 Sep 8 [cited 2023 Apr 25];14(9). Available from: <https://pmc/articles/PMC9542041/>.
101. Fatima K, Syed NI. Dengvaxia controversy: impact on vaccine hesitancy. *J Glob Health* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 25];8(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30410732/>.
102. Chatterjee P. Dengvaxia researcher charged. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Apr 25];19(6):584–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060930/>.
103. Torresi J, Heron LG, Qiao M, Marjason J, Chambonneau L, Bouckennooghe A, et al. Lot-to-lot consistency of a tetravalent dengue vaccine in healthy adults in Australia: A randomized study. *Vaccine*. 2015 Sep 22;33(39):5127–34.
104. Prompetchara E, Ketloy C, Thomas SJ, Ruxrungtham K. Dengue vaccine: Global development update. *Asian Pac J Allergy Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 25];38(3):178–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30660171/>.
105. Norshidah H, Vignesh R, Lai NS. Updates on dengue vaccine and antiviral: Where are we heading? *Molecules*. 2021 Nov 1;26(22).

106. Osorio JE, Wallace D, Stinchcomb DT. A recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate based on a dengue virus serotype 2 backbone. <https://doi.org/10.1586/1476058420161128328> [Internet]. 2016 Apr 2 [cited 2023 Apr 25];15(4):497–508. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14760584.2016.1128328>.
107. Rupp R, Luckasen GJ, Kirstein JL, Osorio JE, Santangelo JD, Raanan M, et al. Safety and immunogenicity of different doses and schedules of a live attenuated tetravalent dengue vaccine (TDV) in healthy adults: A Phase 1b randomized study. *Vaccine*. 2015 Nov 17;33(46):6351–9.
108. Da Silveira LTC, Tura B, Santos M. Systematic review of dengue vaccine efficacy. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2023 Apr 25];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/312597/>.
109. Rivera L, group for the T study, Biswal S, group for the T study, Sáez-Llorens X, group for the T study, et al. Three-year efficacy and safety of Takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2022 Aug 24 [cited 2023 Apr 25];75(1):107–17. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/75/1/107/6381105>.
110. Ogden SA, Ludlow JT, Waheed A, Alsayouri K. Diphtheria Tetanus Pertussis (DTaP) vaccine. *StatPearls* [Internet]. 2022 Oct 7 [cited 2023 Apr 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545173/>.
- World Health Organization. DT-based combined vaccines [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/dt-based-combined-vaccines>.
112. Havers FP, Moro PL, Hunter P, Hariri S, Bernstein H. Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Jan 24 [cited 2023 Apr 24];69(3):77–83. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6903a5.htm>.
113. Murthy N, Wodi AP, Bernstein H, Ault KA. Recommended adult immunization schedule, United States, 2022. *Ann Intern Med*. 2022 Mar 1;175(3):432–43.
114. Ogden SA, Ludlow JT, Waheed A, Alsayouri K. Diphtheria Tetanus Pertussis (DTaP) vaccine. *StatPearls* [Internet]. 2022 Oct 7 [cited 2023 Apr 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545173/>.
115. Grimpel E, Von Sonnenburg F, Sanger R, Abitbol V, Wolter JM, Schuerman LM. Combined reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and polio vaccine (dTpa-IPV) for booster vaccination of adults. *Vaccine* [Internet]. 2005 May 25 [cited 2023 Apr 24];23(28):3657–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15882526/>.

116. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Feb 15.
117. NCBI Bookshelf. MMR Vaccine - StatPearls [Internet]. [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554450/>.
118. Cardemil CV, Dahl RM, James L, Wannemuehler K, Gary HE, Shah M, et al. Effectiveness of a third dose of MMR vaccine for mumps outbreak control. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Sep 7 [cited 2023 Apr 19];377(10):947–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877026/>.
119. Organización Panamericana de la Salud. Sarampión - OPS/OMS [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/sarampion>.
120. Hanson KE, Marin M, Daley MF, Groom HC, Jackson LA, Sy LS, et al. Safety of measles, mumps, and rubella vaccine in adolescents and adults in the vaccine safety Datalink. *Vaccine X* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Apr 19];13:100268. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36814595>.
121. Bailey A, Sapra A. MMR vaccine. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine, Second Edition* [Internet]. 2022 Jun 12 [cited 2023 Apr 19];781–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554450/>.
122. Krow-Lucal E, Marin M, Shepersky L, Bahta L, Loehr J, Dooling K. Measles, mumps, rubella vaccine (PRIORIX): Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2023 Nov 18 [cited 2023 Apr 19];71(46):1465–70. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7146a1.htm>.
123. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, Reef S, Phillips L. Measles, mumps, and rubella--vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 1998;47(RR-8):1–57.
124. NHS. MMR (measles, mumps and rubella) vaccine - NHS [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/mmr-vaccine/>.
125. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Apr 20;2020(4).
126. Oxford vaccine group. MMR vaccine (measles, mumps and rubella vaccine) | Vaccine Knowledge Project [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://vk.ovg.ox.ac.uk/mmr-vaccine#Does-the-vaccine-work>.
127. Vaccines and preventable diseases. Routine MMR vaccination recommendations: For providers

- | CDC [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mmr/hcp/recommendations.html>.
128. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 Dec 7;2022(12).
129. Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 May 1];32(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34755408/>.
130. Kostoff RN, Briggs MB, Porter AL, Spandidos DA, Tsatsakis A. Comment: COVID-19 vaccine safety. *Int J Mol Med*. 2020 Nov 1;46(5):1599–602.
131. Francis AI, Ghany S, Gilkes T, Umakanthan S. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. *Postgrad Med J*. 2022 May 1;98(1159):389–94.
132. Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol*. 2021 Oct 1;21(10):626–36.
133. Gupta SL, Jaiswal RK. An assessment of the bivalent vaccine as a second booster for COVID-19. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 May 1];11(1). Available from: [/pmc/articles/PMC9863048/](https://pmc/articles/PMC9863048/).
134. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, et al. A bivalent Omicron-containing booster vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 Oct 6 [cited 2023 May 1];387(14):1279–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36112399/>.
135. Rosenblum HG, Wallace M, Godfrey M, Roper LE, Hall E, Fleming-Dutra KE, et al. Interim recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for the use of bivalent booster doses of COVID-19 vaccines — United States, October 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 Nov 11 [cited 2023 May 1];71(45):1436–41. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7145a2.htm>.
136. Goyal L, Zapata M, Ajmera K, Chourasia P, Pandit R, Pandit T. A hitchhiker's guide to worldwide COVID-19 vaccinations: A detailed review of monovalent and bivalent vaccine schedules, COVID-19 vaccine side effects, and effectiveness against Omicron and Delta variants. *Cureus* [Internet]. 2022 Oct 3 [cited 2023 May 1];14(10). Available from: [/pmc/articles/PMC9527088/](https://pmc/articles/PMC9527088/).
137. Fang E, Liu X, Li M, Zhang Z, Song L, Zhu B, et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Dec 1;7(1).
138. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Trigg CR. A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19. *Front Immunol*. 2020 Oct 14;11.

139. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN, Dey SK. Efficacy, immunogenicity and safety of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2021 Oct 11;12. [cited 2023 May 1]. Available from: <https://www.health.gov.au/our-work/covid-19-vaccines/getting-your-vaccination/booster-doses>.
140. Fathizadeh H, Afshar S, Masoudi MR, Gholizadeh P, Asgharzadeh M, Ganbarov K, et al. SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review. *Int J Biol Macromol*. 2021 Oct 1;188:740–50.
141. Iheanacho CO, Eze UIH. Immunogenicity and clinical features relating to BNT162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine, Ad26.COV2.S and ChAdOx1 adenoviral vector COVID-19 vaccines: a systematic review of non-interventional studies. *Futur J Pharm Sci* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 1];8(1):20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35368622>.
142. Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, Postma DF, Visser LG, Geers D, et al. Immunogenicity and reactogenicity of vaccine boosters after Ad26.COV2.S Priming. *New England Journal of Medicine*. 2022 Mar 10;386(10):951–63.
143. CDC. Stay up to Date with COVID-19 Vaccines | CDC [Internet]. [cited 2023 May 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html>.
144. Australian Government. COVID-19 booster vaccine advice | Australian Government Department of Health and Aged Care [Internet]. 145. WHO. The Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1-S [recombinant] vaccine) COVID-19 vaccine: what you need to know [Internet]. [cited 2023 May 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>.
146. Swart M, van der Lubbe J, Schmit-Tillemans S, van Huizen E, Verspuij J, Gil AI, et al. Booster vaccination with Ad26.COV2.S or an Omicron-adapted vaccine in pre-immune hamsters protects against Omicron BA.2. *npj Vaccines* 2023 8:1 [Internet]. 2023 Mar 16 [cited 2023 May 1];8(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41541-023-00633-x>.
147. WHO. The Sinovac-CoronaVac COVID-19 vaccine: What you need to know [Internet]. [cited 2023 May 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>.
148. Offit PA. Bivalent Covid-19 Vaccines — A cautionary tale. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Feb 9 [cited 2023 May 1];388(6):481–3. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmp2215780>.
149. Surie D, DeCuir J, Zhu Y, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, et al. Early estimates of bivalent

- mRNA vaccine effectiveness in preventing COVID-19-associated hospitalization among immunocompetent adults aged ≥ 65 years – IVY Network, 18 States, September 8–November 30, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 Dec 30 [cited 2023 May 1];71(5152):1625–30. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm715152e2.htm>.
150. Zahlanie YC, Hammadi MM, Ghanem ST, Dbaiho GS. Review of meningococcal vaccines with updates on immunization in adults. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2023 May 2];10(4):995. Available from: [/pmc/articles/PMC4896590/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24896590/).
151. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, et al. Meningococcal vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recommendations and Reports* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 2];69(9):1–41. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6909a1.htm>.
152. Hopman LHGA, Hillier E, Liu Y, Hamilton J, Fischer K, Seiberlich N, et al. Dynamic cardiac magnetic resonance fingerprinting during vasoactive breathing maneuvers: First results. *J Cardiovasc Imaging*. 2023;31.
153. Baylac-Paouly B. Vaccine development and collaborations: Lessons from the history of the meningococcal A vaccine (1969–73). *Med Hist*. 2019 Oct 1;63(4):435–53.
154. Tuerlinckx D, Raes M, Wojciechowski M, Mattheus W, Derycker L, Billiaert K, et al. Invasive meningococcal disease and vaccination in Belgium: a critical review of the current vaccination strategy. *Belgian Journal of Paediatrics* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 2];24(2). Available from: <https://belgipaediatrics.be/index.php/bjp/article/view/103-109>.
155. de Oliveira LH, Jauregui B, Carvalho AF, Giglio N. Impact and effectiveness of meningococcal vaccines: a review. *Rev Panam Salud Publica*;41, dic 2017 [Internet]. 2017 [cited 2023 May 2];41. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34362>.
156. Conti A, Broglia G, Sacchi C, Risi F, Barone-Adesi F, Panella M. Efficacy and safety of quadrivalent conjugate meningococcal vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Vaccines* 2023, Vol 11, Page 178 [Internet]. 2023 Jan 13 [cited 2023 May 2];11(1):178. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/11/1/178/htm>.
157. De Serres - Marie-Claude Gariépy - Marie-Noëlle Billard - Isabelle Rouleau G. Initial dose of a multicomponent serogroup B meningococcal vaccine in the Saguenay-Lac-Saint-Jean Region, Québec, Canada: An interim safety surveillance report. *Direction des risques biologiques et de la santé au travail*. 2014 [cited 2023 May 2]; Available from: <http://www.inspq.qc.ca>.

158. Smith MJ. Meningococcal tetravalent conjugate vaccine. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2008 Dec [cited 2023 May 2];8(12):1941–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18990080/>.
159. Bilukha O, Messonnier N, Fischer M. Use of meningococcal vaccines in the United States. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2007 May [cited 2023 May 2];26(5):371–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17468644/>.
160. Baltimore RS. Recent trends in meningococcal epidemiology and current vaccine recommendations. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2006 Feb [cited 2023 May 2];18(1):58–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16470164/>.
161. Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2006 Jan [cited 2023 May 2];19(1):142–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16418528/>.
162. Reisinger KS, Baxter R, Block SL, Shah J, Bedell L, Dull PM. Quadrivalent meningococcal vaccination of adults: phase III comparison of an investigational conjugate vaccine, MenACWY-CRM, with the licensed vaccine, Menactra. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2023 May 2];16(12):1810–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19812260/>.
163. Zahlanie YC, Hammadi MM, Ghanem ST, Dbaibo GS. Review of meningococcal vaccines with updates on immunization in adults. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2023 May 2];10(4):995. Available from: <https://pmc/articles/PMC4896590/>.
164. Dbaibo G, Macalalad N, Aplasca-De Los Reyes MR, Dimaano E, Bianco V, Baine Y, et al. The immunogenicity and safety of an investigational meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (ACWY-TT) compared with a licensed meningococcal tetravalent polysaccharide vaccine: A randomized, controlled non-inferiority study. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2012 Jul 7 [cited 2023 May 2];8(7):873. Available from: <https://pmc/articles/PMC3495723/>.
165. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jun 17];10(1):1–11. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-021-01626-4>.
166. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* [Internet]. 2016 Jun 28 [cited 2023 Jun 17];353. Available from: <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i2016>.

167. Cochrane Methods Bias. Cochrane Denmark. 2022 [cited 2023 Jun 17]. ROBINS-I tool | Cochrane Methods. Available from: <https://methods.cochrane.org/robins-i>.
168. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. 2014.
169. Cochrane Methods Bias. Cochrane. 2020 [cited 2023 Jun 17]. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | Cochrane Bias. Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>.
170. Joanna Briggs Institute. JBI. 2023 [cited 2023 Jun 17]. JBI's Tools Assess Trust, Relevance & Results of Published Papers: Enhancing evidence synthesis | JBI. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>.
171. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual de Procesos Participativos. IETS. 2014.
172. Weinberger B. Vaccines for the elderly: current use and future challenges. Immun Ageing [Internet]. 2018 Jan 22 [cited 2023 Mar 29];15(1). Available from: <https://pmc/articles/PMC5778733/>.
173. Vaccine Scheduler | ECDC [Internet]. [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDis>
174. National Advisory Committee on Immunization (NACI): Statements and publications - Canada. ca [Internet]. [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci.html>.
175. Palmieri Melissa DS. Vacinas influenza no Brasil em 2023. Nota técnica SBIm 13/03/2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 29];1–19. Available from: www.sbim.org.br.
176. Ministerio de Sanidad - Profesionales - Salud pública - Prevención de la salud - Vacunaciones - Programa vacunación - Vacunación frente a la gripe [Internet]. [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/gripe/home.htm>.
177. Adult Immunization Schedule – Healthcare Providers | CDC [Internet]. [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>.
178. Kwong JC, Stukel TA, Lim J, McGeer AJ, Upshur REG, Johansen H, et al. The effect of universal influenza immunization on mortality and health care use. PLoS Med. 2008 Oct;5(10):1440–52.
179. Polisena J, Chen Y, Manuel D. The proportion of influenza vaccination in Ontario, Canada in 2007/2008 compared with other provinces. Vaccine [Internet]. 2012 Mar 2 [cited 2023 Mar 29];30(11):1981–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22245605/>.

180. Barreda-Zaleta L, Salinas-Lezama E, Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber F, Federico C, Weber R. La vacunación en el adulto en México. 2019 [cited 2023 Apr 11]; Available from: www.medicinainterna.org.mx.
181. Grohskopf L. Influenza vaccines for older adults [Internet]. Vol. 202202. 2022 [cited 2023 Mar 27]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/113386>.
182. Q&A on Influenza [Internet]. [cited 2023 Apr 11]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou01/qa_eng.html.
183. Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Vaccine* [Internet]. 2016 Jul 29 [cited 2023 Mar 29];34(35):4092–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27381642/>.
184. Tokars JI, Patel MM, Foppa IM, Reed C, Fry AM, Ferdinands JM. Waning of measured influenza vaccine effectiveness over time: The potential contribution of leaky vaccine effect. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Dec 12 [cited 2023 Mar 31];71(10):e633. Available from: <https://pmc/articles/PMC8422999/>.
185. Okoli GN, Racovitan F, Abdulwahid T, Hyder SK, Lansbury L, Righolt CH, et al. Decline in seasonal influenza vaccine effectiveness with vaccination program maturation: A systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Mar 31];8(3). Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/8/3/ofab069/6129135>.
186. Shasha D, Valinsky L, Hershkowitz Sikron F, Glatman-Freedman A, Mandelboim M, Toledano A, et al. Quadrivalent versus trivalent influenza vaccine: clinical outcomes in two influenza seasons, historical cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Jan 1;26(1):101–6.
187. Loong D, Pham B, Amiri M, Saunders H, Mishra S, Radhakrishnan A, et al. Systematic review on the cost-effectiveness of seasonal influenza vaccines in older adults. *Value Health* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Apr 11];25(8):1439–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35659487/>.
188. Sandmann FG, van Leeuwen E, Bernard-Stoecklin S, Casado I, Castilla J, Domegan L, et al. Health and economic impact of seasonal influenza mass vaccination strategies in European settings: A mathematical modelling and cost-effectiveness analysis. *Vaccine* [Internet]. 2022 Feb 23 [cited 2023 Apr 11];40(9):1306–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35109968/>.
189. Mannocci A, Pellacchia A, Millevolte R, Chiavarini M, de Waure C. Quadrivalent vaccines for the immunization of adults against influenza: A

systematic review of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Apr 11];19(15). Available from: /pmc/articles/PMC9368426/.

190. FDA. Flu vaccines | FDA [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/flu-vaccines>.

191. Annual flu programme - GOV.UK [Internet]. [cited 2023 Apr 11]. Available from: <https://www.gov.uk/government/collections/annual-flu-programme>.

192. Behrouzi B, Bhatt DL, Cannon CP, Vardeny O, Lee DS, Solomon SD, et al. Association of influenza vaccination with cardiovascular risk: A meta-analysis. *JAMA New Open* [Internet]. 2022 Apr 29 [cited 2023 Apr 11];5(4):E228873. Available from: /pmc/articles/PMC9055450/.

193. Maniar YM, Al-Abdoun A, Michos ED. Influenza vaccination for cardiovascular prevention: Further insights from the IAMI trial and an updated meta-analysis. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Apr 11];24(10):1327–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35876953/>.

194. Diaz-Arocutipa C, Saucedo-Chinchay J, Mamas MA, Vicent L. Influenza vaccine improves cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-

analysis. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Apr 11];47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35339690/>.

195. Cox N. Influenza seasonality: timing and formulation of vaccines. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2014 May 5 [cited 2023 Mar 27];92(5):311. Available from: /pmc/articles/PMC4007136/.

196. 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]. 2023 [cited 2023 Apr 11];71(4):109–17. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104a1.htm>.

197. Kobayashi M. Meeting ACIP. Considerations for age-based and risk-based use of PCV15 and PCV20 among U.S. adults and proposed policy options [Internet]. Vol. 202113. 2021 [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/110908>.

198. ECDC. Vaccine Scheduler | ECDC [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://vaccine-ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1>. yD

199. Vacuna contra el neumococo | Argentina.gob.ar [Internet]. [cited 2023 Apr 11]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas/neumococo>.
200. ¿Qué es el neumococo? | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx [Internet]. [cited 2023 Apr 11]. Available from: <https://www.gob.mx/salud/articulos/que-es-el-neumococo>.
201. Limia A. Vacunación en población adulta. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. 2018.
202. Lesprit P, Pédrone G, Molina JM, Goujard C, Girard PM, Sarrazin N, et al. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS* [Internet]. 2007 Dec [cited 2023 Apr 11];21(18):2425–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18025879/>.
203. Musher DM, Rodriguez-Barradas MB. Why the recent ACIP recommendations regarding conjugate pneumococcal vaccine in adults may be irrelevant. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Apr 11];12(2):331. Available from: <https://pmc/articles/PMC5049714/>.
204. Bajema KL, Gierke R, Farley MM, Schaffner W, Thomas A, Reingold AL, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on antibiotic-nonsusceptible invasive pneumococcal disease in the United States. *J Infect Dis* [Internet]. 2022 Jul 15 [cited 2023 Apr 12];226(2):342–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35481950/>.
205. Janssens E, Flamaing J, Vandermeulen C, Peetermans WE, Desmet S, De Munter P. The 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20): expected added value. *Acta Clin Belg* [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 11];78(1):78–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35171752/>.
206. Nasreen S, Gebretekle GB, Lynch M, Kurdina A, Thomas M, Fadel S, et al. Understanding predictors of pneumococcal vaccine uptake in older adults aged 65 years and older in high-income countries across the globe: A scoping review. *Vaccine* [Internet]. 2022 Jul 30 [cited 2023 Apr 11];40(32):4380–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35781171/>.
207. Huang L, Wasserman M, Grant L, Farkouh R, Snow V, Arguedas A, et al. Burden of pneumococcal disease due to serotypes covered by the 13-valent and new higher-valent pneumococcal conjugate vaccines in the United States. *Vaccine* [Internet]. 2022 Aug 5 [cited 2023 Apr 11];40(33):4700–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35753839/>.
208. Olsen J, Schnack H, Skovdal M, Vietri J, Mikkelsen MB, Poulsen PB. Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark compared with PPV23. *J Med Econ* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 12];25(1):1240–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36426797/>.

209. Hoshi S, ling, Shono A, Seposo X, Okubo R, Kondo M. Cost-effectiveness analyses of 15- and 20-valent pneumococcal conjugate vaccines for Japanese elderly. *Vaccine* [Internet]. 2022 Nov 22 [cited 2023 Apr 12];40(49):7057–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36273987/>.
210. Artz AS, Ershler WB, Longo DL. Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2023 Apr 12];16(2):308–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12692100/>.
211. Cripps AW, Folaranmi T, Johnson KD, Musey L, Niederman MS, Buchwald UK. Immunogenicity following revaccination or sequential vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) in older adults and those at increased risk of pneumococcal disease: A review of the literature. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 12];20(3):257–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567914/>.
212. Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine* [Internet]. 2012 Jun 22 [cited 2023 Apr 12];30(30):4435–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542818/>.
213. Musher DM, Manoff SB, Liss C, McFetridge RD, Marchese RD, Bushnell B, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis* [Internet]. 2010 Feb 15 [cited 2023 Apr 12];201(4):516–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092407/>.
214. Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD, Liss C, Marchese RD, Raab J, et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Hum Vaccin* [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Apr 12];7(9):919–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860256/>.
215. Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, Takahashi K, Iino T, Sawata M, et al. Time interval of revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine more than 5 years does not affect the immunogenicity and safety in the Japanese elderly. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2018 May 14 [cited 2023 Apr 12];14(8):1931–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29580133/>.
216. Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, Toshimizu N, Takahashi K, Sterling T, et al. Revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Japanese elderly is well tolerated and elicits immune responses. *Vaccine* [Internet]. 2016 Jul 19 [cited 2023 Apr 12];34(33):3875–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27265450/>.
217. Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Bogdan C, Falkenhorst G. Effectiveness, immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine revaccinations in the elderly: a systematic

- review. BMC Infect Dis [Internet]. 2016 Nov 25 [cited 2023 Apr 12];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887596/>.
218. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR Recommendations and Reports. 2018 Jan 12;67(1):1–31.
219. NACI. Hepatitis B vaccine: Canadian Immunization Guide - Canada.ca [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 18]. p. 1. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-7-hepatitis-b-vaccine.html>.
220. ECDC. Vaccine Scheduler | ECDC [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 18]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/>
221. Argentina.gob.ar. Hepatitis B | Argentina.gob.ar [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 18]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/hepatitis/virus-b>.
222. Health Navigator NZ. Hepatitis B vaccine | Health Navigator NZ [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 18]. Available from: <https://www.healthnavigator.org.nz/medicines/h/hepatitis-b-vaccine/>.
223. Review of updated hepatitis B vaccine recommendations and potential challenges with implementation – Gastroenterology & Hepatology [Internet]. [cited 2023 Apr 18]. Available from: <https://www.gastroenterologyandhepatology.net/archives/august-2022/review-of-updated-hepatitis-b-vaccine-recommendations-and-potential-challenges-with-implementation/>.
224. Heyward WL, Kyle M, Blumenau J, Davis M, Reisinger K, Kabongo ML, et al. Immunogenicity and safety of an investigational hepatitis B vaccine with a Toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared to a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 40-70 years of age. Vaccine [Internet]. 2013 Nov 4 [cited 2023 Apr 18];31(46):5300–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727002/>.
225. Halperin SA, Ward B, Cooper C, Predy G, Diaz-Mitoma F, Dionne M, et al. Comparison of safety and immunogenicity of two doses of investigational hepatitis B virus surface antigen co-administered with an immunostimulatory phosphorothioate oligodeoxyribonucleotide and three doses of a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 18-55 years of age. Vaccine [Internet]. 2012 Mar 28 [cited 2023 Apr 18];30(15):2556–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22326642/>.
226. Wu Z, Bao H, Yao J, Chen Y, Lu S, Li J, et al. Suitable hepatitis B vaccine for adult immunization in China: a systematic review and meta-analysis.

- Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2023 Apr 18];15(1):220–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089437/>.
227. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. 2017 [cited 2023 Apr 18];27(92):1–24. Available from: <http://www.who.int/wer>.
228. Wang ZZ, Gao YH, Lu W, Jin CD, Zeng Y, Yan L, et al. Long-term persistence in protection and response to a hepatitis B vaccine booster among adolescents immunized in infancy in the western region of China. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Apr 3;13(4):909–15.
229. El Hachimi H, El Alem MMM, Haimoudane E, Yebouk C, Pedersen J, Fall-Malick FZ, et al. The first assessments of pediatric HBV immunization coverage in Mauritania and persistence of antibody titers post infant immunizations. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2023 Mar 3 [cited 2023 Apr 18];11(3):588. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36992174>.
230. Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: Results of a 30-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Apr 18];214(1):16–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802139/>.
231. Van Damme P. Long-term protection after hepatitis B vaccine. *Journal of Infectious Diseases*. 2016 Jul 1;214(1):1–3.
232. Sulistina DR. Effectiveness of hepatitis B vaccination on various populations: A systematic review. *Asian Journal of Health Research* [Internet]. 2022 Aug 8 [cited 2023 Apr 18];1(2):64–74. Available from: <https://a-jhr.com/a-jhr/article/view/43>.
233. Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2023 Jan 26 [cited 2023 Apr 12];67(3):103–8. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6703a5.htm>.
234. Herpes zoster (shingles) vaccine: Canadian Immunization Guide - Canada.ca [Internet]. [cited 2023 Apr 12]. Available from: [https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-\(shingles\)-vaccine.html](https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-(shingles)-vaccine.html).
235. Vaccine Scheduler | ECDC [Internet]. [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/>.
236. Siedler A, Koch J, Garbe E, Hengel H, von Kries R, Ledig T, et al. Background paper to

the decision to recommend the vaccination with the inactivated herpes zoster subunit vaccine: Statement of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz [Internet]. 2019 Mar 6 [cited 2023 Apr 12];62(3):352–76. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00103-019-02882-5>.

237. CSP. Vacunación de adultos contra el herpes zóster con la vacuna Zostavax® [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=389>.

238. The Australian Immunisation Handbook. Zoster (herpes zoster) [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/zoster-herpes-zoster>.

239. AAO. Recommendations for herpes zoster vaccine for patients 50 years of age and older - 2018 - American Academy of Ophthalmology [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://www.aao.org/education/clinical-statement/recommendations-herpes-zoster-vaccine-patients-50->.

240. Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, Mullett D, Correa A, de Lusignan S, et al. Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3

years after its introduction in England: a population-based study. Lancet Public Health [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Apr 13];3(2):e82–90. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2468266717302347/fulltext>.

241. Drolet M, Brisson M, Levin MJ, Schmader KE, Oxman MN, Johnson RW, et al. A prospective study of the herpes zoster severity of illness. Clin J Pain [Internet]. 2010 [cited 2023 Apr 12];26(8):656–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20842005/>.

242. Le P, Rothberg MB. Cost-effectiveness of herpes zoster vaccine for persons aged 50 years. <https://doi.org/10.7326/M15-0093> [Internet]. 2015 Oct 6 [cited 2023 Apr 12];163(7):489–97. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M15-0093>.

243. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50–59 years. Clin Infect Dis [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2023 Apr 12];54(7):922–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291101/>.

244. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med [Internet]. 2005 Jun 2 [cited 2023 Apr 12];352(22):2271–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15930418/>.

245. Izurieta HS, Wernecke M, Kelman J, Wong S, Forshee R, Pratt D, et al. Effectiveness and duration of protection provided by the live-attenuated herpes zoster vaccine in the Medicare population ages 65 years and older. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Mar 15 [cited 2023 Apr 12];64(6):785–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28362955/>.
246. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Nov [cited 2023 Apr 12];55(10):1320–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22828595/>.
247. Grunning K, Campora L, Douha M, Heineman TC, Klein NP, Lal H, et al. Immunogenicity and safety of the HZ/su adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in adults previously vaccinated with a live attenuated herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Apr 12];216(11):1343–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029122/>.
248. Paz-Bailey G, Adams L, Wong JM, Poehling KA, Chen WH, McNally V, et al. Dengue vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021. *MMWR Recommendations and Reports* [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 25];70(6):1–16. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/rr/rr7006a1.htm>.
249. CDC. Dengue Vaccination: What Everyone Should Know | CDC [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/dengue/public/index.html>.
250. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1423–33.
251. Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Rivera IE, Kilbury J, Raanan M, Borkowski A, et al. Long-term safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine candidate in children and adults: A randomized, placebo-controlled, phase 2 study. *J Infect Dis* [Internet]. 2022 May 5 [cited 2023 May 7];225(9):1513. Available from: [/pmc/articles/PMC9071315/](https://pmc/articles/PMC9071315/).
252. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, Reynales H, López-Medina E, Borja-Tabora C, et al. Three-year efficacy and safety of Takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Jul 1;75(1):107–17.
253. CHMP. Qdenga, INN-Dengue tetravalent vaccine (live, attenuated).
254. Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine

- different from the Sanofi-Pasteur CYDTM vaccine? <https://doi.org/10.1586/1476058420161115727> [Internet]. 2015 Apr 2 [cited 2023 Apr 25];15(4):509–17. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14760584.2016.1115727>.
255. Thomas SJ. Is new dengue vaccine efficacy data a relief or cause for concern? *npj Vaccines* 2023 8:1 [Internet]. 2023 Apr 15 [cited 2023 May 7];8(1):1–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41541-023-00658-2>.
256. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical safety experience of TAK-003 for dengue fever: A new tetravalent live attenuated vaccine candidate. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2023 Feb 8 [cited 2023 May 7];76(3):e1350–9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/76/3/e1350/6593313>.
257. Saúde do viajante. Vaccines for those coming to Brazil | Saúde do Viajante [Internet]. [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://www.saudedoviajante.pr.gov.br/en/Pagina/Vaccines-those-coming-Brazil>.
258. ECDC. Yellow fever [Internet]. [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/yellow-fever>.
259. NACI. Procedures for yellow fever vaccination Centres in Canada - Canada.ca [Internet]. [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/travel-health/yellow-fever/procedures/procedures-yellow-fever-vaccination.html>.
260. World Health Organization. Immunization, vaccines and biologicals [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/yellow-fever>.
261. Fischer Marc. Yellow fever vaccine booster doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. 2015 [cited 2023 Apr 25];64(23):647–50. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6423a5.htm>.
262. Rafferty E, Duclos P, Yactayo S, Schuster M. Risk of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease among the elderly: a systematic review. *Vaccine* [Internet]. 2013 Dec 2 [cited 2023 Apr 25];31(49):5798–805. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24079979/>.
263. Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Williamson T. The safety of yellow fever vaccine 17D or 17DD in children, pregnant women, HIV+ individuals, and older persons: Systematic review. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2012 Feb 2 [cited 2023 Apr 25];86(2):359. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22011115/>.
264. de Abreu A de JL, Cavalcante JR, de Araújo Lagos LW, Caetano R, Braga JU. A systematic

review and a meta-analysis of the yellow fever vaccine in the elderly population. *Vaccines* (Basel) [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Apr 25];10(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35632466/>.

265. Kling K, Domingo C, Bogdan C, Duffy S, Harder T, Howick J, et al. Duration of protection after vaccination against yellow fever: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022 Dec 19 [cited 2023 Apr 25];75(12):2266–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35856638/>.

266. Murthy N, Wodi AP, Bernstein H, Ault KA. Recommended adult immunization schedule, United States, 2022. *Ann Intern Med*. 2022 Mar 1;175(3):432–43.

267. NACI. Tetanus toxoid: Canadian Immunization Guide - Canada.ca [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-22-tetanus-toxoid.html>.

268. Friedrich F, Valadão MC, Brum M, Comaru T, Pitrez PM, Jones MH, et al. Impact of maternal dTpa vaccination on the incidence of pertussis in young infants. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Apr 24];15(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6986709/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986709/).

269. Gobierno de México. Vacuna DPT protege contra difteria, tos ferina y tétanos | Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia | Gobierno | gob.mx [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://www.gob.mx/salud/censia/articulos/vacuna-dpt-protege-contradifteria-tos-ferina-y-tetanos-131352?state=published>.

270. Koepke R, Eickhoff JC, Ayele RA, Petit AB, Schauer SL, Hopfensperger DJ, et al. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: evidence of rapidly waning immunity and difference in effectiveness by Tdap brand. *J Infect Dis* [Internet]. 2014 Sep 15 [cited 2023 Apr 24];210(6):942–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24903664/>.

271. Jackson ML, Yu O, Nelson JC, Nordin JD, Tartof SY, Klein NP, et al. Safety of repeated doses of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine in adults and adolescents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Apr 24];27(8):921. Available from: [/pmc/articles/PMC6541919/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191919/).

272. Acosta AM, DeBolt C, Tasslimi A, Lewis M, Stewart LK, Misegades LK, et al. Tdap vaccine effectiveness in adolescents during the 2012 Washington State Pertussis Epidemic. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2023 Apr 24];135(6):981. Available from: [/pmc/articles/PMC5736389/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2636389/).

273. McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, Chu SY, Wharton M. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Ann Intern Med* [Internet]. 2002 May 7 [cited 2023 Apr 24];136(9):660–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992301/>.
274. Maple PA, Efstratiou A, George RC, Andrews NJ, Sesardic D. Diphtheria immunity in UK blood donors. *Lancet* [Internet]. 1995 Apr 15 [cited 2023 Apr 24];345(8955):963–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715300/>.
275. CDC. Tetanus Surveillance --- United States, 2001--2008 [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6012a1.htm>.
276. Topinková E, Marešová V. Tetanus and Pertussis vaccines: their usefulness in the aging population. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2009 [cited 2023 Apr 24];21(3):229–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19571647/>.
277. Gabutti G, Azzari C, Bonanni P, Prato R, Tozzi AE, Zanetti A, et al. Pertussis. <https://doi.org/10.4161/hv.34364> [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 May 7];11(1):108–17. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/hv.34364>.
278. Huang H, Zhu T, Gao C, Gao Z, Liu Y, Ding Y, et al. Epidemiological features of pertussis resurgence based on community populations with high vaccination coverage in China. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 May 7];143(9):1950–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25286969/>.
279. Jõgi P, Oona M, Toompere K, Lutsar I. Estimated and reported incidence of pertussis in Estonian adults: A seroepidemiological study. *Vaccine* [Internet]. 2015 Sep 11 [cited 2023 May 7];33(38):4756–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26277068/>.
280. Stefanoff P, Paradowska-Stankiewicz IA, Lipke M, Karasek E, Rastawicki W, Zasada A, et al. Incidence of pertussis in patients of general practitioners in Poland. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2014 [cited 2023 May 7];142(4):714–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23870166/>.
281. Rønn PF, Dalby T, Simonsen J, Jørgensen CS, Linneberg A, Krogfelt KA. Seroepidemiology of pertussis in a cross-sectional study of an adult general population in Denmark. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2014 [cited 2023 May 7];142(4):729–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24103353/>.
282. Stefanoff P, Paradowska-Stankiewicz IA, Lipke M, Karasek E, Rastawicki W, Zasada A, et al. Incidence of pertussis in patients of general practitioners in Poland. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2014 [cited 2023 May 7];142(4):714–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23870166/>.

283. Cortese MM, Baughman AL, Brown K, Srivastava P. A “new age” in pertussis prevention new opportunities through adult vaccination. *Am J Prev Med* [Internet]. 2007 [cited 2023 May 7];32(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296469/>.
284. Liu BC, McIntyre P, Kaldor JM, Quinn HE, Ridda I, Banks E. Pertussis in older adults: prospective study of risk factors and morbidity. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2023 May 7];55(11):1450–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22806592/>.
285. Van Damme P, McIntyre P, Grimprel E, Kuriyakose S, Jacquet JM, Hardt K, et al. Immunogenicity of the reduced-antigen-content dTpa vaccine (Boostrix®) in adults 55 years of age and over: a sub-analysis of four trials. *Vaccine* [Internet]. 2011 Aug 11 [cited 2023 Apr 24];29(35):5932–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21718738/>.
286. McCormack PL. Reduced-antigen, combined diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine, adsorbed (Boostrix®): a review of its properties and use as a single-dose booster immunization. *Drugs* [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 24];72(13):1765–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22931522/>.
287. Haber P, Moro PL, Ng C, Dores GM, Perez-Vilar S, Marquez PL, et al. Safety review of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, acellular pertussis vaccines (Tdap) in adults aged ≥65 years, Vaccine Adverse Event reporting System (VAERS), United States, September 2010–December 2018. *Vaccine* [Internet]. 2020 Feb 5 [cited 2023 May 7];38(6):1476–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31883809/>.
288. Lin TY, Wang YH, Huang YC, Chiu CH, Lin PY, Chen CJ, et al. One-year post-primary antibody persistence and booster immune response to a fully liquid five-component acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliomyelitis, Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *International Journal of Infectious Diseases*. 2007 Nov;11(6):488–95.
289. Hoel T, Wolter JM, Schuerman LM. Combined diphtheria-tetanus-pertussis vaccine for tetanus-prone wound management in adults. *Eur J Emerg Med* [Internet]. 2006 Apr [cited 2023 Apr 24];13(2):67–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16525231/>.
290. Booy R, Van Der Meeren O, Ng SP, Celzo F, Ramakrishnan G, Jacquet JM. A decennial booster dose of reduced antigen content diphtheria, tetanus, acellular pertussis vaccine (Boostrix™) is immunogenic and well tolerated in adults. *Vaccine* [Internet]. 2010 Dec 10 [cited 2023 Apr 24];29(1):45–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974302/>.
291. Kovac M, Rathi N, Kuriyakose S, Hardt K, Schwarz TF. Immunogenicity and reactogenicity of a decennial booster dose of a combined reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular

- pertussis and inactivated poliovirus booster vaccine (dTpa-IPV) in healthy adults. *Vaccine*. 2015 May 21;33(22):2594–601.
292. Blatter M, Friedland LR, Weston WM, Li P, Howe B. Immunogenicity and safety of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and three-component acellular pertussis vaccine in adults 19–64 years of age. *Vaccine* [Internet]. 2009 Jan 29 [cited 2023 Apr 24];27(5):765–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19041352/>.
293. Van Der Wielen M, Van Damme P, Joossens E, François G, Meurice F, Ramalho A. A randomised controlled trial with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis (dTpa) vaccine in adults. *Vaccine* [Internet]. 2000 Apr [cited 2023 Apr 24];18(20):2075–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10715521/>.
294. Heininger U. Pertussis immunisation in adolescents and adults. *Adv Exp Med Biol*. 2008;609:72–97.
295. Theeten H, Rümke H, Hoppener FJP, Vilatimó R, Narejos S, Van Damme P, et al. Primary vaccination of adults with reduced antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis or dTpa-inactivated poliovirus vaccines compared to diphtheria-tetanus-toxoid vaccines. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2007 Nov [cited 2023 Apr 24];23(11):2729–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17897485/>.
296. Jackson ML, Yu O, Nelson JC, Nordin JD, Tartof SY, Klein NP, et al. Safety of repeated doses of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine in adults and adolescents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Apr 24];27(8):921–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29862604/>.
297. Adult Immunization Schedule – Healthcare Providers | CDC [Internet]. [cited 2023 May 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>.
298. Link-Gelles R, Ciesla AA, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Britton A, Wiegand RE, 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 Dec 2 [cited 2023 May 1];71(48):1526–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36454688/>.
299. Lin DY, Xu Y, Gu Y, Zeng D, Wheeler B, Young H, et al. Effectiveness of bivalent boosters against severe Omicron infection. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Feb 23 [cited 2023 May 1];388(8):764–6. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2215471>.
300. Worm Andersson N, Thiesson EM, Baum U, Pihlström N, Starrfelt J, Faksová K, et al. Comparative effectiveness of the bivalent

- BA.4-5 and BA.1 mRNA-booster vaccines in the Nordic countries. medRxiv [Internet]. 2023 Jan 19 [cited 2023 May 1];2023.01.19.23284764. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.19.23284764v1>.
301. ACIP. ACIP October 19-20, 2022 Presentation slides | Immunization Practices | CDC [Internet]. 2023 [cited 2023 May 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2022-10-19-20.html>.
302. ACIP. ACIP September 1-2, 2022 Presentation slides | Immunization Practices | CDC [Internet]. 2023 [cited 2023 May 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2022-09-01-02.html>.
303. Zou J, Kurhade C, Patel S, Kitchin N, Tompkins K, Cutler M, et al. Neutralization of BA.4–BA.5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with bivalent vaccine. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Mar 2 [cited 2023 May 1];388(9):854–7. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2214916>.
304. Davis-Gardner ME, Lai L, Wali B, Samaha H, Solis D, Lee M, et al. Neutralization against BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB from mRNA bivalent booster. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Jan 12 [cited 2023 May 1];388(2):183–5. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2214293>.
305. Kurhade C, Zou J, Xia H, Liu M, Chang HC, Ren P, et al. Low neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75.2, BQ.1.1 and XBB.1 by parental mRNA vaccine or a BA.5 bivalent booster. *Nature Medicine* 2022 29:2 [Internet]. 2022 Dec 6 [cited 2023 May 1];29(2):344–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-02162-x>.
306. Ismail SJ, Langley JM, Harris TM, Warshawsky BF, Desai S, FarhangMehr M. Canada's National Advisory Committee on Immunization (NACI): Evidence-based decision-making on vaccines and immunization. *Vaccine*. 2010 Apr 19;28(SUPPL. 1).
307. Gobierno de Chile. Gob.cl - Artículo: vacuna bivalente Covid: quién debe recibirla y en qué se diferencia de las otras [Internet]. 2023 [cited 2023 May 1]. Available from: <https://www.gob.cl/noticias/vacuna-bivalente-razones-recibir-inoculacion-cepa-original-omicron-dosis-refuerzo/>.
308. Gobierno de la Provincia de Buenos Aires. Comienza la inoculación con vacunas bivalentes | Provincia de Buenos Aires [Internet]. 2023 [cited 2023 May 1]. Available from: https://www.gba.gob.ar/saludprovincia/noticias/comienza_la_inoculaci%C3%B3n_con_vacunas_bivalentes.
309. NACI. Measles vaccine: Canadian immunization guide - Canada.ca [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 19]. Available from:

<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-12-measles-vaccine.html#p4c11t1>.

310. ECDC. Vaccine Scheduler | ECDC [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/>.

311. Argentina.gob.ar. Triple viral / doble viral | Argentina.gob.ar [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas/doble-triple-viral>.

312. COFEPRIS. Ficha técnica vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola. 2016 [cited 2023 Apr 19]; Available from: www.gob.mx/cofepris.

313. Junta de Andalucía. Triple Vírica [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyconsumo/areas/salud-vida/vacunas/paginas/tv.html>.

314. Cardemil CV, Dahl RM, James L, Wannemuehler K, Gary HE, Shah M, et al. Effectiveness of a third dose of MMR vaccine for mumps outbreak control. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Sep 7 [cited 2023 Apr 19];377(10):947–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877026/>.

315. Nelson GE, Aguon A, Valencia E, Oliva R, Guerrero ML, Reyes R, et al. Epidemiology of a mumps outbreak in a highly vaccinated island population and use of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine for outbreak control--Guam 2009 to 2010. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Apr 19];32(4):374–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23099425/>.

316. Ogbuanu IU, Kutty PK, Hudson JM, Blog D, Abedi GR, Goodell S, et al. Impact of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine on a mumps outbreak. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Apr 19];130(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23129075/>.

317. NACI. Meningococcal vaccine: Canadian Immunization Guide - Canada.ca [Internet]. [cited 2023 May 2]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-13-meningococcal-vaccine.html>.

Anexos

Anexo 1 Informes de las votaciones del consenso

A continuación, se presentan los resultados de votación para cada una de las preguntas sometidas en las sesiones del consenso.

Vacuna	Pregunta	Puntuación
Influenza	Pregunta 1	100% votos: 5
	Pregunta 2	100% votos: 5
	Pregunta 3	100% votos: 5
	Pregunta 4	100% votos: 5
Neumococo	Pregunta 1	100% votos: 5
	Pregunta 2	100% votos: 5
	Pregunta 3	100% votos: 5
Herpes zóster	Pregunta 1	100% votos: 5
	Pregunta 2	100% votos: 5
	Pregunta 3	100% votos: 5
Hepatitis B	Pregunta 1	100% votos: 5
	Pregunta 2	100% votos: 5
Dengue	Pregunta 1	100% votos: 5
Fiebre amarilla	Pregunta 1	100% votos: 5
	Pregunta 2	100% votos: 5
DPT	Pregunta 1	100% votos: 5
	Pregunta 2	100% votos: 5
	Pregunta 3	100% votos: 5
COVID-19	Pregunta 1	100% votos: 5
	Pregunta 2	100% votos: 5
	Pregunta 3	100% votos: 5
Triple viral	Pregunta 1	100% votos: 5
	Pregunta 2	100% votos: 5

Los representantes con voto habilitado por sesión se muestran en la siguiente lista

Sesión	Votantes
Primera	Javier Cabrera Guerra Ledys Blanquicett Barrios Robinson Cuadros Vivian Tatiana Villalba Vizcaino Natalia Londoño Palacio María Consuelo Romero Sánchez Alberto Barón Castañeda Dolly Vanessa Rojas Mejía Ángela Patricia Aguirre
Segunda	Javier Cabrera Guerra Ledys Blanquicett Barrios Robinson Cuadros Vivian Tatiana Villalba Vizcaino Natalia Londoño Palacio María Consuelo Romero Sánchez Alberto Barón Castañeda Dolly Vanessa Rojas Mejía Ángela Patricia Aguirre

Anexo 2

Responsabilidad ética de los integrantes del consenso

Todos los miembros del grupo desarrollador, expertos temáticos y expertos metodológicos declararon sus conflictos de intereses, previo a las sesiones de consenso. Los formatos usados para la declaración de los conflictos de interés fueron analizados por el comité editorial del presente consenso para clasificar a cada uno de los participantes en categorías correspondientes a: conflictos inexistentes, conflictos probables o conflictos confirmados. Según esta categorización, se determina si los actores pueden participar o no en el consenso. Esta categorización fue definida usando como referencia el Reglamento de Participación y Deliberación del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) (171). Todos los expertos temáticos y metodológicos de este consenso se clasificaron en la categoría de conflicto inexistente.

Financiación

Este consenso fue financiado con fondos de la Asociación Colombiana de Gerontología y Geriátrica (ACGG).

Actualización

Este documento debe actualizarse dentro de cinco años o menos si la nueva evidencia cambia significativamente para cualquiera de las recomendaciones.