RECOMENDACIONES SOBRE **VACUNACIÓN** FRENTE **COVID-19** EN EL **ADULTO MAYOR**

2024-2025

Sociedad Española
de Geriatría y Gerontología

Las vacunas protegen tu salud y la de los que te rodean

RECOMENDACIONES SOBRE **VACUNACIÓN** FRENTE **COVID-19** EN EL **ADULTO MAYOR**

2024-2025

Sociedad Española
de Geriatría y Gerontología

Las vacunas protegen tu salud y la de los que te rodean

© Sociedad Española de Geriatría y Gerontología
Príncipe de Vergara, 57 · 28006 Madrid
www.segg.es

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento (ya sea gráfico, electrónico, óptico, químico, mecánico, magnético, fotocopia, etc.) y el almacenamiento o transmisión de sus contenidos en soportes magnéticos, sonoros, visuales, o de cualquier otro tipo sin permiso expreso del titular del copyright.

ISBN: 978-84-09-70290-9

El contenido científico del documento es responsabilidad exclusiva de los autores.

Sociedad Española
de Geriatría y Gerontología

RECOMENDACIONES SOBRE **VACUNACIÓN** FRENTE **COVID-19** EN EL **ADULTO MAYOR** 2024-2025

Coordinadora

Dra. Lizzeth A. Canchucaja Gutarra
Geriatra
Hospital del Mar. Barcelona

AUTORES (por orden alfabético)

Dra. Paula Aldama Marín
Geriatra. Fundación Jiménez Díaz.
Madrid

Dra. Sara Docampo
Médico residente en Geriatría.
Hospital de la Santa Creu. Tortosa.
Tarragona

Dra. Esther Martínez Almazán
Geriatra
Hospital de la Santa Creu. Tortosa
Tarragona

Dr. Jaime Rodríguez Salazar
Geriatra
Hospital Universitario Severo Ochoa
Leganés. Madrid

Dra. Mª Teresa Vidán Astiz
Geriatra
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid

Dra. Cristina Zaragoza Brehcist
Geriatra
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

Sociedad Española
de Geriatría y Gerontología

RECOMENDACIONES SOBRE **VACUNACIÓN** FRENTE **COVID-19** EN EL **ADULTO MAYOR** 2024-2025

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Carga de enfermedad por SARS-CoV-2 en mayores de 60 años **5**

2. Inmunosenescencia y su impacto en la infección **16**

3. Revisión de la respuesta inmune en población mayor vacunada **24**

4. Revisión de la efectividad de las vacunas frente al SARS-CoV-2 **32**

5. Recomendaciones actuales **45**

El presente documento tiene como principal objetivo realizar una actualización y revisión sobre la COVID-19, su impacto en las personas mayores dado el envejecimiento del sistema inmunitario y cómo la inmunosenescencia influye en las respuestas a las vacunas en esta población.

La Comisión de Salud Pública aprobó el 18 de diciembre de 2020 la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España, alcanzando coberturas de casi el 93 por ciento de la población mayor de 12 años con la pauta de primovacunación completa. A partir de septiembre de 2021, se recomendó también la administración de una dosis adicional debido al descenso de la protección a lo largo del tiempo. Asimismo, en julio de 2022, se acordó una dosis de recuerdo en otoño-invierno a la población de más de 60 años, a las personas internas en residencias de mayores y a aquellas con condiciones de riesgo, independientemente del número de dosis recibidas y del número de infecciones previas. A partir de 2023 teniendo en cuenta la situación epidemiológica, la indicación de vacunación frente a COVID-19 es anual durante la temporada de otoño-invierno a determinados grupos de población que incluyen los mayores de 60 años sin embargo las coberturas de vacunación cada año disminuyen por lo que a través de este documento, el grupo de trabajo de “Vacunas e Infecciones” de la SEGG junto con el apoyo de Moderna queremos contribuir a la aumentar las coberturas de vacunación frente a COVID-19 sobre todo en los grupos de alto riesgo de complicaciones por presentar condiciones clínicas especiales como las que describiremos a continuación.

1 // CARGA DE ENFERMEDAD POR SARS-COV-2 EN MAYORES DE 60 AÑOS

1.1 | Introducción – Historia de la infección por COVID19

Los coronavirus son un grupo muy diverso de virus que afectan a animales y que pueden causar en humanos desde afecciones leves a severas. El SARS-CoV-2 se trata de un nuevo beta coronavirus que comparte un 79% del genoma con el SARS-CoV y un 50% con el MERS-CoV. La organización genómica es compartida con otros beta coronavirus. El SARS-CoV-2, del mismo modo que el SARS-CoV, se introduce en las células huésped utilizando como receptor a la enzima convertidora de la angiotensina II (ACE2).

A pesar de que la evidencia del virus SARS-CoV-2 es que fue originado inicialmente en animales, no hay conclusión todavía de la primera vez que el virus contagió a humanos. Algunos de los primeros casos reportados en Wuhan no tienen enlace epidemiológico con el mercado de Huanan, el cual se especulaba ser el origen inicial de la infección del SARS-CoV-2. Algún estudio ha sugerido que este virus ya se había aislado previamente a la pandemia.

CRONOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

- Los primeros contactos con humanos se documentan en 2002 y 2012 respectivamente. Dos casos patogénicos de coronavirus de origen zoonótico llamado SARS-CoV y la infección respiratoria del mediano este (MERS) surgieron en humanos causando una afección respiratoria fatal y provocaron que este virus causara una alerta sanitaria.
- A final de 2019 un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 surgió en la ciudad de Wuhan, China, causando un brote de una neumonía poco frecuente. Ésta era altamente transmisible y se diseminó a lo largo de todo el mundo. El SARS-CoV-2 superó al SARS y al MERS en número de personas infectadas entonces. Este hecho ocasionó una gran amenaza para la salud pública a nivel mundial.
- El primer caso registrado en Wuhan fue el 8 de diciembre de 2019.
- El 13 de diciembre se registró el caso de una persona que había viajado de Wuhan hasta Tailandia.
- El 31 de diciembre de 2019 se reportaron 27 casos de neumonía de causa desconocida en esta ciudad.
- El 9 de enero de 2020, China anunció la identificación de un nuevo coronavirus como el agente causal del brote de neumonía.
- El 20 de enero se confirmó el contagio de humano con humano.
- 23 de enero la ciudad de Wuhan fue aislada.
- El 29 de enero, la diseminación del coronavirus se produjo en 34 provincias a lo largo de China.
- El 30 de enero la OMS declaró la alerta sanitaria.
- El 11 de febrero de 2020 se nombró al virus como SARS-CoV-2 y la OMS bautizó la enfermedad que causaba como COVID-19.
- El 11 de marzo de 2020 la OMS definió el COVID-19 como una pandemia.

En octubre de 2020 ya se habían reportado 34 millones de casos y 1.000.000 muertes por este virus.

Las dudas respecto a su origen todavía no se han resuelto y hacen falta más estudios para determinarlo. La gran eficiencia de transmisión del SARS-CoV-2 y la abundancia de los viajes internacionales propició una amplia distribución del virus. En total se han contagiado 216 países y regiones de los 6 continentes y se han reportado 20.000.000 de casos de COVID-19 y más de 733.000 fallecimientos [1-5].

1.2 | Infección y clínica

Un paciente con COVID-19 puede esparcir el virus en gotitas durante el habla, así como en partículas más pequeñas conocidas como aerosoles, que no pueden ser visualizadas y que pueden permanecer en el aire por un largo período de tiempo y posteriormente penetrar en las vías respiratorias profundas cuando otra persona las inhala.

También se ha descrito transmisión por vía ocular y presencia prolongada del ARN viral en las heces. Se ha visto que el coronavirus puede persistir en las superficies inanimadas por días y esto pude conferir un riesgo prolongado de transmisión.
Todos estos hallazgos pueden explicar la rápida diseminación geográfica del SARS-CoV-2 y justifican las intervenciones de salud pública para reducir su transmisión. Estas medidas han sido observadas y probadas con éxito en China y en otros países.

Durante la infección, los síntomas más comunes han sido la fiebre, disnea y tos seca. Menos frecuentes han sido los síntomas que incluyen producción de esputo, dolor de cabeza, hemoptisis, diarrea, anorexia y dolor de garganta, dolor de pecho, escalofríos y náuseas y vómitos. También se ha reportado alteraciones olfativas y del gusto. La mayoría han mostrado síntomas de infección tras un período de incubación entre 1 y 14 días, habitualmente 5.

La infección puede cursar de forma asintomática o cursar con síntomas muy leves. Esto ocurre en el 81% de los casos, en los que puede haber algo de fiebre, disnea y tos seca; se pueden ver opacidades en la radiografía de tórax y en algún caso puede verse neumonía. Esta clínica es más frecuente que ocurra en niños y personas jóvenes y habitualmente en menores de 50 años.

En un 14% de los casos la infección puede ser severa. Esto es más frecuente que ocurra en mayores de 60 años. Esta clínica se manifiesta con disnea, malestar general y en algunos casos, valoración por unidad de cuidados intensivos. En un 5% de los casos la enfermedad es crítica y se puede llegar al fallecimiento por síndrome respiratorio agudo severo, daño cardíaco, fracaso multiorgánico u otras complicaciones.

El diagnóstico de COVID-19 se ha establecido con la base de clínica sugestiva y con una historia de detección del ARN del SARS-COV-2 en secreciones respiratorias. La radiografía de tórax debe realizarse ante todo paciente y eventualmente muestra una consolidación bilateral con opacidades en vidrio deslustrado.

El virus puede desencadenar una respuesta inmune fuerte. La tormenta de citoquinas puede causar un síndrome respiratorio de distrés agudo y un fallo respiratorio, que es considerada la principal causa de muerte por COVID-19 [6].

Factores de riesgo

Los grupos con mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID son personas con:

- Mayor edad
- Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial
- Diabetes
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Cáncer
- Inmunodepresión
- Embarazo
- Otras enfermedades crónicas

Otras personas, como las fumadoras o las que tienen obesidad, también parecen tener mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave. Las personas con enfermedades mentales también se describen en este apartado. [7]

COVID severo

La disnea es habitualmente un síntoma de enfermedad severa y está relacionada con hipoxemia. El fracaso respiratorio progresivo se desarrolla en varios pacientes con COVID-19 después del inicio de la disnea y la hipoxemia. Estos pacientes habitualmente tienen criterios de distrés respiratorio agudo, que es definido como la aparición bilateral de infiltrados radiográficos e hipoxemia severa y edema pulmonar que no está claramente explicado por insuficiencia cardiaca o sobrecarga de volumen.

La mayoría de los pacientes con COVID-19 severo tienen linfopenia y algunos tienen complicaciones tromboembólicas, así como trastornos del sistema nervioso central o periférico. El COVID-19 severo también puede desencadenar fracaso agudo cardiaco y/o renal, además de arritmias cardíacas, rabdomiolisis o shock.

Estos fracasos orgánicos se han asociado con signos de laboratorio y signos clínicos de inflamación, incluyendo fiebre alta, trombocitopenia, aumento de ferritina y elevaciones de la PCR y la interleucina 6. [8-9]

El paciente adulto mayor con infección por SARS-CoV-2

Los adultos mayores de 65 años, tras una infección por SARS-CoV-2, tienen más riesgo de COVID persistente y de secuelas. Al menos 1/3 de los adultos mayores de 65 años infectados con SARS- CoV-2 tienen un diagnóstico de al menos una secuela en la fase post aguda. Estas secuelas pueden ser respiratorias, cardiovasculares, neurológicas hematológicas, endocrinas o del sistema renal, además de secuelas en la esfera mental [10].

En un estudio de los Estados Unidos realizado entre marzo de 2020 y noviembre de 2021, se observó que los pacientes que habían pasado COVID-19 tenían el doble de riesgo de desarrollar tromboembolismo pulmonar u otras condiciones respiratorias. Entre los mayores de 65 años se objetivó que 1 de cada 4 pacientes experimentaban al menos una condición que era atribuible a haber pasado COVID-19 [11].

El 80% de los pacientes que fallecen por COVID-19 tienen 60 años o más, según un estudio que se hizo en 2020 y 2021. Se ha visto que las vacunas contra la COVID-19 son seguras y reducen la mortalidad de los pacientes con COVID-19. La OMS recomienda que se priorice la vacunación en poblaciones con mayor riesgo, incluidos los adultos mayores, con el objetivo de una cobertura vacunal del 100% con la pauta completa [12].

Aproximadamente la mitad de los pacientes mayores de 60 años con COVID-19 presentan una infección severa y 1 de cada 5 presentan patología crítica. Finalmente, 1 de cada 10 fallece [13].

Los pacientes mayores con COVID-19 tienen mayor riesgo de hospitalización que los adultos jóvenes y los pacientes adultos con comorbilidad sufren el COVID-19 más severo. Se deberían considerar en el diagnóstico diferencial presentaciones como caídas, cuadro confusional o empeoramiento funcional. Además, se deberían tomar medidas para reducir la transmisión del virus, como mantener la distancia de seguridad, el uso de mascarilla o el aislamiento del paciente infectado cuando sea necesario.

La vacunación contra el SARS-CoV-2 en los adultos mayores reduce la incidencia de la infección y por lo tanto su severidad [14], mejorando el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, todavía queda pendiente valorar pacientes frágiles y con comorbilidades que siguen siendo hospitalizados por COVID-19 a pesar de contar con la pauta de vacunación completa [15].

Los pacientes ancianos, debido a un envejecimiento del sistema inmunitario, presentan más inflamación e inmunosenescencia. Esta respuesta pro-inflamatoria lleva a una tormenta de citoquinas que provoca un daño a nivel tisular, causando una patología más severa [16].

Carga de enfermedad y comorbilidad

Durante el 2020, un 15,4% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos con alta mortalidad en la misma. El sexo masculino, la patología cardiovascular y los factores de riesgo cardiovascular fueron factores independientes de riesgo para admisión en dichas unidades [17].

Los pacientes vacunados que tenían comorbilidad experimentaron un aumento del riesgo de infección por COVID-19 y consecuentemente un aumento de la hospitalización en comparación a pacientes vacunados que no tenían comorbilidades. Este riesgo se ha visto incrementado a mayor número de comorbilidades. Por lo tanto, estos pacientes deberán tener mayor precaución a pesar de estar vacunados [18].

Los pacientes que son hospitalizados y fallecen por COVID-19 a menudo presentan distintas comorbilidades, particularmente aquellos que tienen 50 años o más. Entre éstas destacan patología renal crónica, patología cardiovascular, patología respiratoria y diabetes. Entre los pacientes menores de 50 años de edad destaca la obesidad como condición que se ve menos reflejada en el resto de grupos etarios.

El riesgo de brote de infección en los pacientes hospitalizados aumenta en paralelo con el número de comorbilidades, siendo alto o muy alto cuando hay más de 3 o 4 comorbilidades presentes [19].

Enfermedad cardiovascular y COVID-19

Un estudio sobre las defunciones en pacientes de EEUU por COVID-19 mostró que las enfermedades cardiovasculares más prevalentes fueron la hipertensión arterial, la diabetes y la cardiopatía isquémica. Estas enfermedades variaron a lo largo de la pandemia: las patologías hipertensivas disminuyeron a lo largo de la misma mientras que las arritmias cardíacas, la insuficiencia cardiaca, la obesidad y otras enfermedades del sistema circulatorio mostraron una tendencia al alza[20].

En un estudio se demostró que un control glucémico deficiente, evaluado como la HbA1c media en el período posterior a la vacunación, está asociado con respuestas inmunes más bajas y una mayor incidencia de infecciones por SARS-CoV-2 en pacientes con diabetes tipo 2 vacunados con ARNm-BNT162b2[21].

También se ha observado que los pacientes con COVID-19 con patología cardiovascular presentan un desarrollo más severo de la infección, lo que aumentaba la mortalidad y su admisión a unidad de cuidados intensivos [22].

En cuanto a la composición corporal, se ha observado que incluso pequeños aumentos por encima de un IMC de 23 conllevan resultados adversos después de la infección de SARS-CoV-2. Los pacientes con un aumento de peso, a pesar de no tener otras comorbilidades, presentaban un aumento de admisión en la unidad de cuidados intensivos debido al COVID-19. Esta asociación se ha visto más fuerte en pacientes más jóvenes y de raza negra. También se ha observado en pacientes con IMC más bajo de lo considerado normal[23].

La infección por SARS-CoV-2 aumenta significativamente el riesgo de sufrir un evento cardiovascular hasta 1 año después de la infección, incluso en personas no hospitalizadas [24].

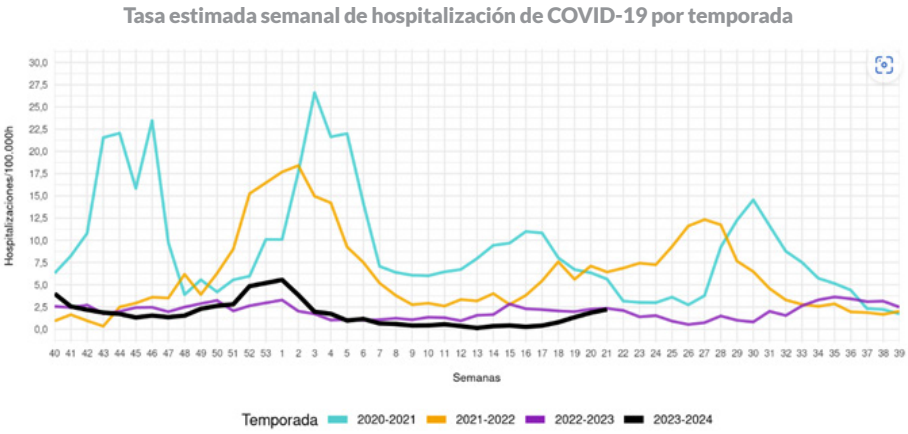
Infección respiratoria y COVID-19

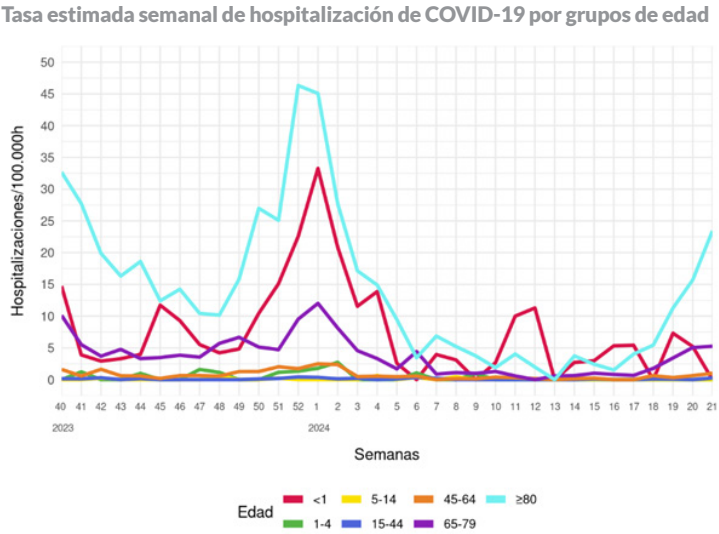
El riesgo de COVID-19 severo era relativamente pequeño en pacientes con asma. Los pacientes con EPOC y patología pulmonar intersticial, así como el uso de corticoides inhalados, parece que presentaban un aumento moderado de patología severa [25].

1.3 | Consecuencias de la infección

Hospitalización

Según el Sistema de Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) del Instituto de Salud Carlos III en España, se puede observar como la tasa de hospitalización va disminuyendo progresivamente a medida que aumentamos las diferentes temporadas, siendo la menor la de la última temporada del 2023 / 2024. En la siguiente gráfica vemos que los que presentan mayor riesgo de hospitalización con los mayores de 80 años y los menores de 1 año [26].





Complicaciones y secuelas postinfección

En relación con las afectaciones pulmonares, los primeros estudios han encontrado una disminución de la función pulmonar que podría no ser reversible. La COVID-19 puede dejar como secuela fibrosis pulmonar, sobre todo en pacientes con factores de riesgo, luego de la etapa aguda de la enfermedad. Esto se expresa como poca tolerancia a la actividad física, sensación de falta de aire y fatiga. Además, aquellos que desarrollaron cuadros más severos, principalmente en los que requirieron estancia en cuidados intensivos y ventilación mecánica, experimentan debilidad muscular generalizada, trastornos en la respiración, incremento rápido de la frecuencia cardíaca con el esfuerzo, entre otras alteraciones.

El SARS-CoV-2 podría generar también daño permanente a nivel neurológico. Se ha visto un aumento del fenómeno de hiper coagulabilidad, que se manifiesta como accidentes cerebrovasculares y daño directo del virus con presencia de receptores ACE-2 en el tejido cerebral. En otro estudio en que se realizaron resonancias magnéticas cerebrales, se han visto anomalías volumétricas y micro-estructurales en las cortezas olfativas centrales en pacientes COVID-19 recuperados, lo que indica daño neurológico.

Respecto a complicaciones cardiovasculares, se han encontrado cuadros de daño miocárdico agudo que implicaría un peor pronóstico a largo plazo que podría desencadenar una insuficiencia cardiaca. Un alto porcentaje (78%) ha visto alteraciones en las resonancias magnéticas cardíacas, presentando la mitad de los pacientes estas anomalías y clínica de disnea y fatiga una vez superado el cuadro agudo.

Como secuelas psiquiátricas y psicológicas, los cuadros más frecuentes han sido depresión y ansiedad, aunque no se ha podido correlacionar con el proceso inflamatorio del virus en sí mismo.

Según un informe del Ministerio de Sanidad de Enero del 2021, los pacientes que padecen COVID-19 pueden presentar las siguientes complicaciones clínicas[6]:

1. Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): es la complicación más grave que comienza tras el inicio de la disnea. En los casos graves y críticos, el tiempo entre el inicio de la enfermedad hasta que se presenta la disnea es de 5 días, el tiempo para precisar hospitalización es de 7 días, y el tiempo entre el inicio de la enfermedad hasta presentar SDRA es de 8 días.
2. Manifestaciones cardíacas: arritmias, lesión cardiaca aguda, shock o cardiomiopatía.
3. Tromboembolias: tromboembolismo pulmonar o accidente cerebral vascular, incluso en menores de 50 años que no presenten factores de riesgo.
4. Respuesta inflamatoria excesiva: similar al síndrome de liberación de citoquinas con fiebre persistente, elevación de marcadores inflamatorios (dímero D, ferritina y citoquinas pro inflamatorias). Esta situación clínica se asocia a casos de estado crítico y al fallecimiento.
5. Otras complicaciones inflamatorias: síndrome de Guillain Barré a los 5-10 días del inicio de los síntomas. En niños se ha descrito un síndrome inflamatorio multi sistémico similar a la enfermedad de Kawasaki y un síndrome de shock tóxico.
6. Infecciones secundarias: no parecen complicaciones comunes, pero se han descrito en algunos casos. En pacientes inmunocomprometidos con síndrome de distrés respiratorio agudo se han descrito casos de aspergilosis invasiva, sin que se conozca la frecuencia de esta complicación.
7. Neumonía con una media de aparición a los 8 días.

La mayoría de los pacientes también presentaron marcada linfopenia, similar a la observada en infecciones por SARS y MERS. Los hombres mayores de 68 años tienen una alta prevalencia de fracaso respiratorio y fracaso cardiaco agudo que pueden llevar al fallecimiento.

En un estudio de Lansbury L. et al de 2020, se observó que la bacteria más frecuentemente hallada en la coinfección con SARS-CoV-2 fue M. pneumoniae. En cuanto a los virus, los más frecuentes fueron: Virus respiratorio sincitial, Influenza A y Rhino/enterovirus. [31]

1.4 | **Conclusiones**

1. El 11 de marzo de 2020 la OMS definió el COVID-19 como una pandemia.
2. En octubre de 2020 ya se habían reportado 34 millones de casos y 1 millón de muertes por este virus.
3. La infección puede ser asintomática (más frecuente en menores de 50 años), o llegar a ser grave y producir el fallecimiento (más frecuente en mayores de 60 años).
4. La transmisión del SARS-CoV-2 es superior a la del SARS y a la del MERS y se ha visto la necesidad de aislamiento de personas infectadas.
5. Los pacientes mayores, con comorbilidad o inmunosupresión, tienen más posibilidades de presentar clínica severa.
6. El 80% de los pacientes que fallecen por COVID-19 tienen ≥60 años.
7. La vacunación contra el SARS-CoV-2 ha disminuido radicalmente las tasas de infección y ha mejorado el pronóstico de los pacientes.
8. A mayor número de comorbilidades, más riesgo de hospitalización e infección severa.
9. Los pacientes con patología cardiovascular presentan un desarrollo más severo de la infección por SARS-CoV-2.
10. Los casos de reinfección aumentan el número de complicaciones y las secuelas. Estas son más importantes en personas no adecuadamente inmunizadas en personas no adecuadamente inmunizadas.

1.5 | **Bibliografía**

1. Cui, J., Li, F. & Shi, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat. Rev. Microbiol. 17, 181–192 (2019). DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
2. Wu, J. T., Leung, K. & Leung, G. M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. Lancet 395, 689–697 (2020). DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9
3. Ben Hu 1,3, Hua Guo 1,2,3, Peng Zhou 1 and Zheng-Li Shi 1 Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 Nature reviews | MICRObIOlOGY volume 19 | march 2021. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7
4. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 579, 270–273 (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7
5. Hoffmann, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 181, 271–280 (2020). DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
6. Ministerio de Sanidad. Secretaría De Estado de sanidad punto Dirección General de salud pública coma y calidad e innovación punto centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias. Información científica técnica. Enfermedad por coronavirus actualización el 15 de enero de 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf
7. Jucknewitz, R., Weidinger, O., & Schramm, A. (2021). Covid-19 risk factors: statistical learning from German healthcare claims data. Infectious Diseases, 54(2), 110–119. https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1982141

8. David A. Berlin, M.D., Roy M. Gulick, M.D., M.P.H., and Fernando J. Martinez, M.D. Severe Covid-19 n engl j med 383;25 nejm.org December 17, 2020
9. Tizazu et al. Immunity & Ageing (2022) 19:53 https://doi.org/10.1186/s12979-022-00309-5
10. Ken Cohen, Sheng Ren, Kevin Heath, Micah C Dasmariñas, Karol Giuseppe Jubilo, Yinglong Guo, Marc Lipsitch, Sarah E Daugherty. Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. BMJ 2022;376:e068414
11. Lara Bull-Otterson, PhD; Sarah Baca; Sharon Saydah, PhD; Tegan K. Boehmer, PhD; Stacey Adjei, MPH; Simone Gray, PhD; Aaron M. Harris, MD. Post-COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18–64 and ≥65 Years — United States, March 2020–November 2021. MMWR / May 27, 2022 / Vol. 71 / No. 21
12. Man Kai Wong, MPH et al;COVID-19 Mortality and Progress Toward Vaccinating Older Adults — World Health Organization, Worldwide, 2020–2022. MMWR / February 3, 2023 / Vol. 72 / No. 5
13. Sunny Singhal, Pramod Kumar, Sumitabh Singh, Srishti Saha and Aparajit Ballav Dey. Clinical features and outcomes of COVID-19 in older adults: a systematic review and meta-analysis. Singhal et al. BMC Geriatrics (2021) 21:321 https://doi.org/10.1186/s12877-021-02261-3
14. Yasin Abul, MD Stefan Gravenstein, MD, MPH Epidemiology and Clinical Presentation of COVID-19 in Older Adults. Infect Dis Clin N Am 37 (2023) 1–26 doi: 10.1016/j.idc.2022.11.001.
15. Claudio Tana, Livia Moffa, Katia Falasca, Jacopo Vecchiet, Marco Tana, Cesare Mantini, Fabrizio Ricci, Andrea Ticinesi, Tiziana Meschi, Francesco Cipollone & Maria Adele Giamberardino (2023) Approach to COVID-19 in older adults and indications for improving the outcomes, Annals of Medicine, 55:2, 2265298, DOI:10.1080/07853890.2023.2265298 Aging, inflammaging and mmunosenescenceas risk factors of severe COVID-19 (2022)
16. Anteneh Mehari Tizazu, Hylemariam Mihiretie Mengist and Gebreselassie Demeke. Aging, inflammaging and immunosenescence as risk factors of severe COVID-19. Immunity & Ageing (2022) 19:53 https://doi.org/10.1186/s12979-022-00309-
17. Keller K, Farmakis IT, Valerio L, Koelmel S, Wild J, Barco S, Schmidt FP, Espinola-Klein C, Konstantinides S, Münzel T, Sagoschen I and Hobohm L (2023) Predisposing factors for admission to intensive care units of patients with COVID-19 infection—Results of the German nationwide inpatient sample. Front. Public Health 11:1113793. doi: 10.3389/fpubh.2023.1113793
18. Josephine Jacob et al. Development of a risk score to identify patients at high risk for a severe courseof COVID-19. Journal of Public Health (2024) 32:989–998https://doi.org/10.1007/s10389-023-01884-7
19. Peter D. Smits et al. Risk of COVID-19 breakthrough infection and hospitalization in individuals with comorbidities. Vaccine 41 (2023) 2447–2455
20. Rhythm Vasudeva, Abhiram Challa, Mahmoud Al Rifai, Tejasri Polana, Brent Duran Mohinder Vindhyal, Eldrin F. Lewis. Prevalence of cardiovascular diseases in COVID-19 related mortality in the United States. Progress in Cardiovascular Diseases 74 (2022) 122–126
21. Raffaele Marfella et al; Glycaemic control is associated with SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated patients with type 2 diabetes. NATURE COMMUNICATIONS | (2022)13:2318 | https://doi.org/10.1038/s41467-022-30068-2 | www.nature.com/naturecommunications
22. Amirhossein Hessami . et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. American Journal of Emergency Medicine 46 (2021) 382–391
23. Piernas C, Patone M, Astbury NM, Gao M, Sheikh A, Khunti K, Shankar-Hari M, Dixon S, Coupland C, Aveyard P, Hippisley-Cox J, Jebb SA. Associations of BMI with COVID-19 vaccine uptake, vaccine effectiveness, and risk of severe COVID-19 outcomes after vaccination in England: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Aug;10(8):571-580. doi:

10.1016/S2213-8587(22)00158-9. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35780805; PMCID: PMC9246477. Benjamin Bowe1,2, Yan Xie & Ziyad Al-Aly. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. Nature Medicine | Volume 28 | November 2022 | 2398–2405

24. Paul Aveyard, Min Gao, Nicola Lindson, Jamie Hartmann-Boyce, Peter Watkinson, Duncan Young, Carol A C Coupland, Pui San Tan, Ashley K Clift, David Harrison, Doug W Gould, Ian D Pavord, Julia Hippisley-CoxAssociation between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. Lancet Respir Med 2021; 9: 909–23 https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00095-3
25. Link-Gelles R, Levy ME, Natarajan K, Reese SE, Naleway AL, Grannis SJ, Klein NP, DeSilva MB, Ong TC, Gaglani M, Hartmann E, Dickerson M, Stenehjem E, Kharbanda AB, Han J, Spark TL, Irving SA, Dixon BE, Zerbo O, McEvoy CE, Rao S, Raiyani C, Sloan-Aagard C, Patel P, Dascomb K, Uhlemann AC, Dunne MM, Fadel WF, Lewis N, Barron MA, Murthy K, Nanez J, Griggs EP, Grisel N, Annavajhala MK, Akinseye A, Valvi NR, Goddard K, Mamawala M, Arndorfer J, Yang DH, Embí PJ, Fireman B, Ball SW, Tenforde MW. Estimation of COVID-19 mRNA Vaccine Effectiveness and COVID-19 Illness and Severity by Vaccination Status During Omicron BA.4 and BA.5 Sublineage Periods. JAMA Netw Open. 2023 Mar 1;6(3):e232598. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.2598. PMID: 36920396; PMCID: PMC10018321.
26. Turley CB, Tables L, Fuller T, Sanders LJ, Scott H, Moodley A, Woodward Davis A, Leav B, Miller J, Schoemaker K, Vandebosch A, Sadoff J, Woo W, Cho I, Dunkle LM, Li S, van der Laan L, Gilbert PB, Follmann D, Jaynes H, Kublin JG, Baden LR, Goepfert P, Kotloff K, Gay CL, Falsey AR, El Sahly HM, Sobieszczyk ME, Huang Y, Neuzil KM, Corey L, Grinsztejn B, Gray G, Rouphael N, Luedtke A; COVID-19 Prevention Network CoVPN. Modifiers of COVID-19 vaccine efficacy: Results from four COVID-19 prevention network efficacy trials. Vaccine. 2023 Jul 25;41(33):4899-4906. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.06.066. Epub 2023 Jun 23. PMID: 37385888; PMCID: PMC10288314.
27. Kelly JD, Leonard S, Boscardin WJ, Hoggatt KJ, Lum EN, Austin CC, Byers A, Tien PC, Austin PC, Bravata DM, Keyhani S. Comparative mRNA booster effectiveness against death or hospitalization with COVID-19 pneumonia across at-risk US Veteran populations. Nat Commun. 2023 May 23;14(1):2976. doi: 10.1038/s41467-023-38503-8. PMID: 37221198; PMCID: PMC1020503
28. Kelly JD, Leonard S, Boscardin WJ, Hoggatt KJ, Lum EN, Austin CC, Byers A, Tien PC, Austin PC, Bravata DM, Keyhani S. Comparative mRNA booster effectiveness against death or hospitalization with COVID-19 pneumonia across at-risk US Veteran populations. Nat Commun. 2023 May 23;14(1):2976. doi: 10.1038/s41467-023-38503-8. PMID: 37221198; PMCID: PMC10205032.
29. Drawz PE, DeSilva M, Bodurtha P, Vazquez Benitez G, Murray A, Chamberlain AM, Dudley RA, Waring S, Kharbanda AB, Murphy D, Muscoplat MH, Melendez V, Margolis KL, McFarling L, Lupu R, Winkelman TNA, Johnson SG. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 Second Doses and Boosters for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection and SARS-CoV-2-Related Hospitalizations: A Statewide Report From the Minnesota Electronic Health Record Consortium. Clin Infect Dis. 2022 Sep 14;75(5):890-892. doi: 10.1093/cid/ciac110. PMID: 35137021; PMCID: PMC8903410
30. Drawz PE, DeSilva M, Bodurtha P, Vazquez Benitez G, Murray A, Chamberlain AM, Dudley RA, Waring S, Kharbanda AB, Murphy D, Muscoplat MH, Melendez V, Margolis KL, McFarling L, Lupu R, Winkelman TNA, Johnson SG. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 Second Doses and Boosters for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection and SARS-CoV-2-Related Hospitalizations: A Statewide Report From the Minnesota Electronic Health Record Consortium. Clin Infect Dis. 2022 Sep 14;75(5):890-892. doi: 10.1093/cid/ciac110. PMID: 35137021; PMCID: PMC8903410.
31. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic

review and meta-analysis. J Infect. 2020 Aug;81(2):266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046. Epub 2020 May 27. PMID: 32473235; PMCID: PMC7255350.

32. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. Nat Med [Internet]. noviembre de 2022 [citado 12 de febrero de2023];28(11):2398-405. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41591-022-02051-3

2 // INMUNOSENESCENCIA Y SU IMPACTO EN LA INFECCIÓN

2.1 | Introducción

El envejecimiento es un proceso complejo y multifactorial que afecta a todos los sistemas del cuerpo humano. A nivel celular, se caracteriza por una serie de cambios comunes como la inestabilidad genómica, el acortamiento de los telómeros, la alteración epigenética, la desregulación de la detección de nutrientes, la disfunción mitocondrial, la senescencia celular, el agotamiento de las células madre, la alteración de la comunicación intercelular y la pérdida de proteostasis. El desarrollo y concurrencia de estos factores puede desembocar en un envejecimiento acelerado, del mismo modo que actuando sobre ellos es posible desacelerar, detener o incluso invertirlo si se desarrollan intervenciones preventivas y terapéuticas dirigidas (1). Es de vital importancia conocer este proceso debido a que, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se prevé que la población mundial de mayores de 60 años se duplique en 2050 (2). Es fundamental, por tanto, abordar los desafíos asociados al envejecimiento, y debido al impacto de las infecciones en estas edades, la salud inmunológica.

El envejecimiento del sistema inmunológico se conoce como inmunosenescencia y tiene implicaciones significativas para la salud y el bienestar de los adultos mayores. La inmunosenescencia hace referencia a los cambios complejos que conducen a una alteración de las funciones del sistema inmunitario innato y adaptativo que conlleva a la reducción progresiva de la capacidad de desencadenar anticuerpos y células eficaces, que pueden dar lugar a un estado de inmunodeficiencia. Esto conlleva implicaciones significativas para la salud y el bienestar de los adultos mayores como la disminución de la capacidad de respuesta del sistema inmunológico frente a infecciones, haciendo más susceptibles a esta población de contraer infecciones víricas y de que se presenten con una mayor gravedad clínica así como una menor efectividad de la vacunación, herramienta crucial para la prevención de enfermedades infecciosas, desarrollando una respuesta inmune menos consistente y duradera (3).

Además, en la inmunosenescencia se produce un estado de inflamación crónico en ausencia de infección activa, asintomático y de bajo grado denominado “inflammaging”. Se caracteriza por la reducción de la capacidad para hacer frente a diversos factores estresantes y un aumento progresivo del estado proinflamatorio. Se objetiva un aumento de sustancias oxidantes y un balance desequilibrado de citocinas proinflamatorias sistémicas (IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF)-α), frente a niveles reducidos de citocinas antiinflamatorias (IL-10 y el factor de crecimiento transformante-β) (1).

El inflammaging se produce como consecuencia de la convergencia de factores a nivel molecular y celular. A nivel molecular, los inflamosomas desempeñan un papel fundamental. Los inflamosomas son complejos multiproteicos intracelulares que facilitan la maduración y secreción de citocinas proinflamatorias como la interleucina-1β (IL-1β) y la IL-18. Su activación crónica, impulsada por el estrés celular y la acumulación de desechos celulares, contribuye a la inflamación sostenida en los tejidos envejecidos. Citocinas como la IL-6 y el TNF-α son mediadores clave en la propagación de la inflamación. A nivel celular, la senescencia celular, un estado de detención irreversible del ciclo celular con un fenotipo secretor proinflamatorio (SASP), también contribuye al inflammaging. Las células senescentes se acumulan con la edad y secretan citocinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento, perpetuando el entorno inflamatorio. Estas células no solo causan inflamación local, sino que también tienen efectos sistémicos, estando implicadas en la patogénesis de muchas enfermedades como el estrés oxidativo, la disfunción inmunológica, la disfunción endotelial, enfermedades neurodegenerativas, y trastornos metabólicos y autoinmunes (4).

La inflamación crónica debe ser regulada mediante la acción de moléculas antiinflamatorias. Si no se controla adecuadamente, la inflamación de bajo grado deja de cumplir su función protectora y se transforma en una condición perjudicial para todo el organismo, de manera que la inflamación asociada al envejecimiento resulta dañina para la salud, se asocia a fragilidad y se relaciona con una mayor tasa de mortalidad (5).

Se han desarrollado diferentes teorías en cuanto al estado proinflamatorio, relacionándolo inicialmente como un efecto nocivo que contribuía al envejecimiento biológico y al desarrollo de patologías. Sin embargo, en los últimos años, la percepción de los fenómenos de inmunosenescencia e inflamación han cambiado considerablemente, considerándose actualmente que pueda tener un efecto protector de longevidad. Desde un punto de vista evolutivo, la inmunosenescencia supone una optimización de los recursos del organismo que envejece (la involución tímica, que conlleva una diminución de receptores de células T (TCR), conlleva también un menor consumo de energía, favoreciendo otras funciones y actividades corporales de apoyo a la supervivencia), aunque en última instancia pueda conducir a patologías. Otra teoría defiende que la inmunosenescencia implica una disminución progresiva de la inmunidad adaptativa mientras que la inflamación crónica activa la inmunidad innata. Otra de las hipótesis más recientes relaciona la respuesta del sistema inmunitario al estrés permanente, que podría tener consecuencias beneficiosas o perjudiciales dependiendo de la exposición genética y ambiental. (1)

2.2 | Mecanismo de la inmunosenescencia

El sistema inmunitario, en condiciones fisiológicas, reacciona frente a los diferentes estímulos gracias a dos componentes que trabajan coordinadamente (inmunidad innata e inmunidad adquirida). En los adultos mayores, la inmunosenescencia produce una serie de cambios característicos que condicionan la mayor propensión a infecciones.

- La inmunidad innata: es aquella con la que nacemos. Se caracteriza por ser una respuesta inespecífica que reconoce y se une a patrones moleculares comunes en diferentes patógenos (Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMP)). Cuando esta respuesta es incapaz de controlar la infección inicial, activa una cascada de inflamación que recluta células inmunitarias adicionales. En la inmunosenescencia, la inmunidad innata se encuentra menos afectada que la adquirida. En cómputo global no disminuyen de manera significativa las células que la componen, si bien incluso aumentan, debido a que se produce una desviación hacia las células progenitoras y células mieloides (neutrófilos y monocitos-macrófagos), disminuyendo las líneas linfoides. Sin embargo, sí se afecta su capacidad de respuesta quimiotáctica y fagocítica, disminuyendo la capacidad para controlar infecciones bacterianas y hongos extracelulares, aumentando la producción de citocinas inflamatorias con el objetivo de activar la inmunidad adquirida.

- La inmunidad adaptativa o adquirida: es la adquirida con el tiempo. Está mediada por los linfocitos B y linfocitos T.

    - Los linfocitos B reconocen antígenos extracelulares gracias a su receptor denominado inmunoglobulina de membrana (mIg). Una vez activados al reconocer el antígeno, estos linfocitos proliferan y una parte se transforma en células plasmáticas, que secretan la forma soluble de su Ig de membrana o anticuerpo (Ac), el cuál favorecerá la eliminación del patógeno, mientras que otra parte permanece en nuestro organismo

como linfocitos B de memoria, que nos protegerán de manera más eficaz y precoz de infecciones futuras por ese microorganismo. Este fenómeno explica la memoria inmunológica, base de la vacunación.

En la inmunosenescencia se produce una alteración cuantitativa y cualitativa de los linfocitos B. Por un lado, debido a la disminución de la linfopoyesis en la médula ósea, se produce una disminución progresiva del número de linfocitos B, especialmente de los linfocitos B vírgenes, con una disminución de las Ig generadas por éstos. Por el contrario, aumentan los linfocitos B de memoria (específicos de los patógenos con los que hemos entrado en contacto previamente), produciendo un aumento de IgG e IgA. Por otro lado, se producen alteraciones cualitativas, con una peor respuesta humoral debido a la pérdida de capacidad de los linfocitos T CD4 de colaborar con los linfocitos B, así como el mantenimiento de linfocitos B disfuncionales. Estos linfocitos defectuosos se caracterizan por presentar limitaciones el cambio de isotipo, maduración de la afinidad, menor producción de Ac de alta afinidad contra nuevos patógenos y aumento de la producción de auto-Ac, indicando que los mecanismos de tolerancia (eliminación o inactivación de los linfocitos B autorreactivos) son defectuosos.

- Los linfocitos T reconocen antígenos intracelulares, presentados por las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) expresadas por nuestras células, a través de su receptor TCR (del inglés T Cell Receptor). Estos linfocitos maduran en el timo en forma de linfocitos T vírgenes diferentes. Tras su activación, se multiplican y parte van a eliminar al patógeno o células infectadas, mientras que otros permanecen en nuestro organismo como linfocitos T de memoria, protegiéndonos de infecciones futuras por ese microbio. Además, los linfocitos T pueden dividirse en dos grandes grupos según expresen las moléculas CD4 o CD8, cada uno de los cuales se encarga de una respuesta específica para un tipo diferente de patógeno. Los linfocitos T CD8 o citotóxicos eliminan las células infectadas con patógenos intracelulares, fundamentalmente virus. Sin embargo, los linfocitos T CD4, también denominados helper o cooperadores, colaboran con otros tipos de células inmunitarias para eliminar diferentes tipos de patógenos (3).

  En la inmunosenescencia, los linfocitos T son los más afectados. Debido a la involución tímica, se produce una disminución importante de la producción de linfocitos T vírgenes, casi inexistente al final de la sexta década de la vida. Además, consecuencia de la interacción con diversos patógenos, los linfocitos vírgenes se transforman en linfocitos T de memoria oligoclonales específicos frente a estas infecciones, disminuyendo los linfocitos T vírgenes disponibles para hacer frente a nuevos patógenos. Como consecuencia, en los ancianos surge una población de linfocitos T senescentes y disfuncionales, sobre todo linfocitos T CD8 (caracterizados por telómeros cada vez más cortos y por la ausencia de expresión de la molécula coestimuladora CD28), lo que afecta de forma más pronunciada a la respuesta inmune contra los virus (6). Los linfocitos T CD4 disminuyen de forma más moderada con la edad. De hecho, la inversión del ratio CD4:CD8 es un buen marcador de la disfunción inmunológica del individuo y se asocia con mayor mortalidad. (3)

2.3 | Impacto de la inmunosenescencia en las infecciones virales

El estudio sobre el impacto de la inmunosenescencia en las infecciones virales empezó a tener una importancia relevante a raíz de que, gracias a los nuevos antiretrovirales, las personas que conviven con VIH envejecieran. Las implicaciones de la inmunosenescencia en las infecciones virales van más allá del VIH/SIDA y son cada vez más reconocidas (1). El envejecimiento se asocia con una disminución de la función inmunológica, lo que lleva a una mayor vulnerabilidad a infecciones como la influenza, el virus herpes zóster, el virus respiratorio sincitial y el SARS-CoV-2 entre los adultos mayores (3).
Como consecuencia de la inmunosenescencia y la capacidad disminuida de reacción del sistema inmune, los adultos mayores son más propensos a enfermedades con presentaciones clínicas de mayor gravedad y más complicaciones, incluida la mortalidad. Esto se debe, en el caso de infecciones virales, a una menor respuesta frente a las vacunas, menor capacidad para controlar la replicación viral y desencadenar una respuesta inmune efectiva. Debido a que la inmunosenescencia no solo afecta el sistema inmune adaptativo, sino que también tiene impacto en el sistema inmune innato, se puede producir una respuesta inmune desregulada que puede resultar en un mayor riesgo de infecciones virales persistentes en los adultos mayores, así como un mayor riesgo de reactivación viral. Asimismo, el impacto de la inmunosenescencia en la respuesta a los medicamentos antivirales y las posibles interacciones con otros medicamentos comúnmente utilizados en los adultos mayores también debe ser cuidadosamente considerado en esta población. Es fundamental optimizar enfoques terapéuticos dirigidos (7).

Un enfoque integral para abordar las implicaciones de la inmunosenescencia en las infecciones virales debe incluir la colaboración multidisciplinaria entre geriatras, especialistas en enfermedades infecciosas, inmunólogos y farmacólogos. Desarrollar planes de cuidado personalizados que tengan en cuenta los cambios inmunológicos únicos asociados con el envejecimiento puede mejorar el manejo general y los resultados de las infecciones virales en los adultos mayores.

2.4 | Impacto de la inmunosenescencia en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)

La respuesta inmune comprometida en los adultos mayores debido a la inmunosenescencia aumenta la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y agrava el cuadro clínico. La infección se transmite principalmente a través de gotículas respiratorias. Clínicamente, los pacientes suelen presentar fiebre, tos, mialgia y fatiga.

La respuesta inmunitaria innata es la primera línea de defensa. El epitelio de las vías respiratorias actúa como barrera física contra patógenos. El SARS-CoV-2 puede romper esta barrera, provocando inflamación y lesión tisular más pronunciada en los ancianos. Los pulmones senescentes son más susceptibles a una respuesta proinflamatoria, lo que puede explicar la mayor severidad de la lesión pulmonar en pacientes ancianos con COVID-19.

La entrada del SARS-CoV-2 en la célula se produce tras la adhesión de la proteína espiga (S) con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Una vez dentro de la célula huésped, los macrófagos detectan el virus y promueven un ambiente proinflamatorio que inhibe la replicación viral y estimula la respuesta inmunitaria adaptativa. Los neutrófilos y células natural killers (NK) también juegan roles importantes en la infección. Se ha objetivado que, en los adultos mayores, en relación con la inmunosenescencia, se produce una alteración de la respuesta inflamatoria inicial encontrándose reducida o retardada, lo que permite que el virus se replique de manera descontrolada antes de que

el sistema inmunitario pueda responder eficazmente (8). En los ancianos, los macrófagos pulmonares producen más citocinas proinflamatorias como la IL-6, que juega un papel crucial en la respuesta inmunitaria contra el SARS-CoV-2. La IL-6 favorece la diferenciación de linfocitos Th17, pero inhibe la producción de Interferón-γ, necesario para la activación de células CD8+. Los pacientes con COVID-19 severo tienen una proporción más alta de factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), IL-6/Interferón-γ, lo que se relaciona con la tormenta de citocinas y daño pulmonar. También los pacientes con COVID-19 severo suelen tener una alta proporción de neutrófilos frente a linfocitos, reflejando la linfopenia relativa o el agotamiento de linfocitos. Además, los ancianos tienen menos funcionalidad en las células NK, y los pacientes con COVID-19 severo presentan recuentos de células NK periféricas aún más reducidos (9).

La inflamación inicial por COVID-19 favorece la activación de la inmunidad adaptativa mediante la activación y diferenciación de células T CD4+ y CD8+. El objetivo es desarrollar una respuesta inmunitaria efectiva y específica, produciendo anticuerpos anti-SARS-CoV-2 y linfocitos citotóxicos que eliminen el virus. Pacientes con buen pronóstico presentan niveles reducidos de citocinas proinflamatorias. Por el contrario, los ancianos y aquellos en unidades de cuidados intensivos presentan una reducción drástica en el número de células T CD4+ y CD8+, en concreto con una mayor diminución de precursores de CD8, lo que se correlaciona negativamente con la supervivencia. Además, se asocia a una respuesta de células T comprometida debido a la alteración en su función, así como una menor capacidad para proliferar y diferenciarse en respuesta a nuevos antígenos como los que presenta el SARS-CoV-2. Esto conduce a una respuesta inmunitaria menos eficaz y una mayor persistencia del virus. Como consecuencia de una producción de anticuerpos reducida y menos eficaz por parte de las células B, disminuye la capacidad para neutralizar el virus y se desarrolla una memoria inmunológica menos duradera, lo que aumenta el riesgo de reinfección (8).

La inflamación crónica de bajo grado asociada con la inmunosenescencia, conocida como "inflammaging", asociada a bajos niveles de anticuerpos, puede exacerbar la respuesta inflamatoria durante la infección por SARS-CoV-2. Cuando el sistema inmunológico detecta la presencia viral, desencadena una cascada de citocinas que, en algunas personas y especialmente en aquellas con inmunosenescencia, puede ser exagerada, lo que produce una tormenta de citocinas. Se desarrolla por tanto un estado de inflamación agudo y una reacción inmunitaria descontrolada que produce un mayor daño tisular, pudiendo afectar gravemente a los diferentes órganos del cuerpo. A nivel pulmonar se desarrolla el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), con elevada morbimortalidad y existe un alto riesgo de fallo multiorgánico (8).

Además, el estado proinflamatorio que se genera en la COVID-19 se ha relacionado con el empeoramiento de la sarcopenia, fragilidad y demencia. En los adultos mayores, la inflamación puede producir cambios agudos en el tamaño corporal, especialmente en la cantidad, estructura y función de los músculos esqueléticos pudiendo producir o empeorar la sarcopenia. La fragilidad es muy prevalente en los adultos mayores y en las personas con alta carga de comorbilidad, siendo los más propensos a desarrollar la respuesta inflamatoria descontrolada y síntomas graves de COVID-19. En los pacientes frágiles, la COVID-19 hace que se potencien la debilidad del organismo y la deficiencia del sistema inmunológico al amplificar la inflamación asociada con el envejecimiento y la enfermedad crónica, y también aumenta la producción de citocinas en el sistema nervioso, aumentando así el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas o empeorarlas si ya estaban presentes. Este comportamiento del virus sugiere que el envejecimiento se acelera en estos pacientes y podría ser una complicación potencial a largo plazo de las infecciones por COVID-19, asociada con un mayor riesgo de fragilidad y, por lo tanto, una mayor mortalidad (10).

Existen pacientes con COVID prolongado, también conocido como secuelas post-agudas de la

infección por SARS-CoV-2. Esta situación hace referencia a individuos que han superado la fase aguda de COVID-19 pero continúan experimentando síntomas más de 4 semanas e incluso 12 semanas, o que aparecen posteriormente en el caso de sujetos con infección asintomática, pero sin la existencia de un daño orgánico irreversible. Varios mecanismos pueden contribuir al COVID prolongado como la persistencia del virus en el cuerpo, el mimetismo molecular entre proteínas virales y humanas, cambios epigenéticos en células inmunes, tormenta de citocinas, alteraciones del microbioma y daño tisular significativo durante la fase aguda de COVID-19 y la autoinmunidad. Durante el envejecimiento, aumentan los cambios epigenéticos que pueden avivar la autoinmunidad, activando la producción de células inmunitarias autorreactivas y fomentando la confusión del sistema inmunológico entre lo propio y lo ajeno. Se cree que, en el COVID prolongado, el sistema inmunológico, inicialmente activado para combatir el SARS-CoV-2, puede desregularse y que los anticuerpos generados ataquen los propios tejidos del cuerpo, provocando inflamación crónica y síntomas persistentes. Algunos pacientes han mejorado con terapias inmunosupresoras (4).

Debido al impacto de la inmunosenescencia en la infección por SARS-CoV-2, es crucial adaptar las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento en los adultos mayores. Dentro de las estrategias podríamos destacar (11):

- Priorizar la vacunación, ya que la respuesta puede ser menos efectiva en los adultos mayores y considerar estrategias como dosis de refuerzo para mejorar la protección.
- Diagnóstico precoz con objetivo de detectar signos de deterioro clínico y complicaciones.
- El tratamiento temprano con terapias antivirales y antiinflamatorias, ya que puede ser beneficioso para prevenir la progresión a formas graves de la enfermedad.
- Abordaje multidisciplinar con el objetivo de realizar un manejo integral de las necesidades médicas, funcionales y psicosociales de los pacientes.

En resumen, la inmunosenescencia juega un papel significativo en la susceptibilidad y gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en adultos mayores, lo que destaca la importancia de estrategias adaptadas para la prevención, diagnóstico y tratamiento de esta población vulnerable.

2.5 | Impacto de la inmunosenescencia en la respuesta a las vacunas

La relación entre la senescencia del sistema inmunológico, la inflamación y las infecciones resalta la importancia de comprender los cambios inmunitarios asociados con el envejecimiento y de desarrollar estrategias para mejorar la función inmunológica en los adultos mayores. Entre dichas estrategias se incluye la vacunación, que genera una memoria inmunológica capaz de proteger contra futuras infecciones. Se recomienda vacunar a los mayores de 65 años contra el virus del herpes zóster, el neumococo, el virus de la gripe, el virus respiratorio sincitial (VRS) en mayores de 60 años, y el SARS-CoV-2. También se aconseja la vacunación contra el tétanos y la difteria, aunque la respuesta a estas vacunas puede ser menos efectiva en personas de edad avanzada (12, 1).

La efectividad de una vacuna depende de varios factores principales, como el tipo de vacuna, la dosis y la vía de administración, la falta de una inmunización primaria adecuada, una respuesta incompleta y la falta de refuerzos regulares. Además, existen numerosos factores secundarios que pueden influir en la respuesta a la vacunación, incluyendo factores ambientales, exposición a contaminantes y toxinas, ubicación geográfica, estaciones del año, número de miembros de la familia, composición de

la microbiota, presencia de coinfecciones, uso de antibióticos, tabaquismo, dieta, consumo de alcohol, ejercicio, patrones de sueño y comorbilidades del huésped (1).

En los adultos mayores, la respuesta a la vacunación se ve significativamente afectada por la inmunosenescencia y la inflamación. Esto se debe a la activación de macrófagos, que crea un ambiente desfavorable para la generación de una respuesta inmunitaria protectora, la disminución de la capacidad de las células dendríticas para presentar antígenos a las células T, la producción de citocinas y el desequilibrio entre la generación de células T efectoras inflamatorias y células T auxiliares foliculares (que median la producción de anticuerpos de alta afinidad) y la inducción de células de memoria de larga duración (que crean una inmunidad de recuperación efectiva). Como resultado, los anticuerpos inducidos por las vacunas suelen tener una menor capacidad protectora. (1)

Debido a lo previo, las vacunas disponibles actualmente parecen ofrecer protección a corto plazo. Por lo tanto, es necesario desarrollar nuevas metodologías con el objetivo de crear vacunas que logren un equilibrio óptimo entre la estimulación inmunitaria y el estado inflamatorio, y que sean capaces de proporcionar una protección inmunológica a largo plazo. Estos enfoques incluyen nuevas tecnologías en vacunas y formulaciones de adyuvantes, inyecciones de refuerzo heterólogas repetidas y vías de administración alternativas (1, 3, 7).

2.6 | **Conclusión**

El envejecimiento del sistema inmunitario en condiciones fisiológicas implica alteraciones complejas de la inmunidad innata y adaptativa, lo que conduce a una disminución de la capacidad de respuesta inmunitaria, una mayor susceptibilidad a agentes nocivos e infecciones, mayor riesgo de complicaciones y una menor eficacia de las vacunas. Comprender estos cambios es esencial para desarrollar estrategias que promuevan un envejecimiento saludable y mejoren la función inmunitaria en las personas mayores. En las infecciones virales, como en la infección por SARS-CoV-2, han demostrado utilidad estrategias de prevención como la vacunación, el diagnóstico y tratamiento precoz y el abordaje multidisciplinar.

2.7 | **Bibliografía**

1. Quiros-Roldan E, Sottini A, Natali PG, Imberti L. The Impact of Immune System Aging on Infectious Diseases. Microorganisms. 2024 Apr 11;12(4):775.
2. Organización Mundial de LA Salud. Envejecimiento y Salud. 1.10.2022
3. Lorenzo-Herrero S, Sordo-Bahamonde C, González S. Respuesta inmune e inflamatoria en el envejecimiento. SEGG. 10.2021
4. Müller L, Di Benedetto S. From aging to long COVID: exploring the convergence of immunosenescence, inflammaging, and autoimmunity. Front Immunol. 2023 Oct 24;14:1298004.
5. Cunha LL, Perazzio SF, Azzi J, Cravedi P, Riella LV. Remodeling of the Immune Response With Aging: Immunosenescence and Its Potential Impact on COVID-19 Immune Response. Front Immunol. 2020 Aug 7;11:1748.
6. Heuser C, Graber A, Mitterbauer M, et al. Thymic involution and immune reconstitution in aging. Immun Ageing. 2022;19:24.
7. Oh SJ, Lee JK, Shin OS. Aging and the Immune System: the Impact of Immunosenescence on Viral Infection, Immunity and Vaccine Immunogenicity. Immune Netw. 2019 Nov 14;19(6):e37
8. Witkowski JM, Fulop T, Bryl E. Immunosenescence and COVID-19. Mech Ageing Dev. 2022

Jun;204:111672. doi: 10.1016/j.mad.2022.111672. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35378106; PMCID: PMC8975602.

9. Poisson J, El-Sissy C, Serret-Larmande A, Smith N, Lebraud M, Augy JL, Conti C, Gonnin C, Planquette B, Arlet JB, Hermann B, Charbit B, Pastre J, Devaux F, Ladavière C, Lim L, Ober P, Cannovas J, Biard L, Gulczynski MC, Blumenthal N, Péré H, Knosp C, Gey A, Benhamouda N, Murris J, Veyer D, Tartour E, Diehl JL, Duffy D, Paillaud E, Granier C. Increased levels of GM-CSF and CXCL10 and low CD8+ memory stem T Cell count are markers of immunosenescence and severe COVID-19 in older people. Immun Ageing. 2024 May 7;21(1):28.
10. Ciarambino T, Crispino P, Minervini G, Giordano M. COVID-19 and Frailty. Vaccines (Basel). 2023 Mar 7;11(3):606. doi: 10.3390/vaccines11030606. PMID: 36992190; PMCID: PMC10057998.
11. Hacisuleyman E, Hale C, Saito Y, Blachere NE, Bergh M, Conlon EG, Schaefer-Babajew DJ, DaSilva J, Muecksch F, Gaebler C, Lifton R, Nussenzweig MC, Hatziioannou T, Bieniasz PD, Darnell RB. Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. N Engl J Med. 2021 Jun 10;384(23):2212-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2105000. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33882219; PMCID: PMC8117968.
12. Recomendaciones de vacunación para adultos y mayores 2023-2024. SEGG.

3 // REVISIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE EN POBLACIÓN MAYOR VACUNADA

El proceso de la inmunosenescencia sigue planteando desafíos únicos para la eficacia de las vacunas en la población de edad avanzada, en particular, en este contexto que nos corresponde sobre la vacunación contra el SARS-CoV-2 (1,2) Los cambios inmunológicos relacionados con el envejecimiento intensifican las respuestas inflamatorias pulmonares y sistémicas, lo que aumenta el riesgo de infecciones respiratorias en los ancianos, incluida la COVID-19. Los ancianos con COVID-19 experimentan una rápida progresión clínica, una alta incidencia y mortalidad, que se asocia con una fuerte inflamación sistémica y daño tisular (3). La inmunosenescencia implica alteraciones en los subconjuntos de células inmunitarias y la secreción de citoquinas, que contribuyen a resultados más graves. Los pacientes ancianos con COVID-19 grave muestran una cantidad de células T CD4+ y CD8+ globalmente disminuidas que expresan receptores inhibidores más altos, lo que indica un agotamiento de las células T, que explicaría la mayor vulnerabilidad (3–5).

Múltiples estudios indican que el envejecimiento influye significativamente en la gravedad de los síntomas y complicaciones de la COVID-19. Además, el proceso de envejecimiento parece acelerarse tanto en pacientes jóvenes como mayores con las últimas variantes del coronavirus, como lo demuestran las tasas más rápidas de envejecimiento epigenético y acortamiento de los telómeros en comparación con los individuos sanos. Estos cambios epigenéticos en los pacientes con COVID-19 podrían desempeñar un papel en el desarrollo del síndrome post-COVID-19 (3).

El envejecimiento inflamatorio, conocido como “inflamm-aging”, es una condición caracterizada por la desregulación y el aumento en la liberación de mediadores inflamatorios. Es, de hecho, una consecuencia de la inmunosenescencia. No obstante, el envejecimiento inflamatorio también puede crear un ciclo de retroalimentación que agrava aún más la inmunosenescencia. Además, el envejecimiento del organismo parece tener un papel dual en este contexto, ya que el deterioro funcional relacionado con la edad, como el envejecimiento de las barreras anatómicas y de los sistemas cardiovascular y neuronal, contribuye a la acumulación de DAMP y PAMP en el cuerpo. Esta acumulación favorece la activación crónica del sistema inmunológico, lo que está intrínsecamente ligado tanto a la inmunosenescencia como al envejecimiento inflamatorio. En este sentido, el envejecimiento inflamatorio puede ser visto como el resultado de la disfunción inmunológica relacionada con la inmunosenescencia, el deterioro funcional asociado con la edad, la senescencia celular, y factores ambientales como infecciones y obesidad(5).

En comparación con los individuos sanos, los pacientes con COVID-19 muestran un mayor porcentaje de células T que expresan marcadores relacionados con el agotamiento y la senescencia, como PD-1 y CD57. Tienen más células activadas que expresan el isotipo DR del antígeno leucocitario humano y CD38. Además, presentan niveles significativamente elevados de factores relacionados con la inflamación (como las quimiocinas y el galacto-glucagón), y sus linfocitos producen más moléculas inflamatorias (3,6).

Durante las primeras etapas de la COVID-19, puede haber un aumento en la diferenciación de las células T Helper 2, junto con un deterioro funcional o senescencia de las células T debido a una mayor actividad del receptor de células T (TCR). Aunque la investigación sobre la senescencia de las células T en el contexto de la COVID-19 todavía está en sus primeras etapas, la evidencia actual sugiere que dirigirse a las secreciones específicas de las células T senescentes podría ser un nuevo enfoque terapéutico prometedor para tratar la COVID-19 (7,8).

Los factores clave que contribuyen al deterioro de la función pulmonar a medida que las personas envejecen incluyen cambios estructurales y funcionales en el tracto respiratorio, que conducen a una disminución de la función pulmonar y una mayor susceptibilidad a las enfermedades pulmonares. Entre ellos destacamos:

- Disminución del volumen espiratorio forzado (FEV1) y de la capacidad vital forzada (FVC) y de la relación FEV1/FVC (9,10)
- Disminución de la tensión arterial de oxígeno en reposo que disminuye el intercambio de gases en los pulmones.
- Aumento de la presión sistólica de las arterias pulmonares y reducción de la capacidad de difusión pulmonar del dióxido de carbono (CO2) (9).
- Reducción de la densidad alveolocapilar y cambios en la vasculatura pulmonar, que conducen a una disminución gradual del volumen sanguíneo capilar

El deterioro de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas en el pulmón y los cambios relacionados con la edad en el epitelio respiratorio contribuyen a una mayor susceptibilidad a las infecciones pulmonares al alterar la composición y la función de las células epiteliales, que son esenciales para mantener un intercambio de gases eficiente y la defensa del huésped. Estos cambios pueden provocar una disminución de la depuración mucociliar, una menor producción de moco y una eliminación deficiente de patógenos, lo que hace que los pulmones sean más vulnerables a la invasión microbiana y la infección. Además, la regulación positiva de los receptores de la superficie de las células epiteliales en respuesta a la inflamación crónica puede aumentar la adhesión y la acumulación bacteriana en el pulmón envejecido, lo que se correlaciona aún más con la susceptibilidad a la neumonía (10)

El envejecimiento afecta las respuestas inmunitarias de las células Natural Killer (NK) y las células T durante las infecciones de varias maneras. Por una parte, hay un aumento en la senescencia de las células NK que altera las respuestas inmunitarias antivirales. Los cambios asociados con la edad en el entorno no hematopoyético pueden reducir el reclutamiento y la maduración de las mismas, lo que conduce a una mayor susceptibilidad a los estímulos infecciosos. Por otra parte, hay una disminución en la cantidad de poblaciones de células T CD3+, CD4+ y CD8+ y una reducción de células T naïve disponibles que puedan convertirse en células T de memoria, lo que puede afectar la capacidad de responder a nuevas infecciones. Además, las respuestas de las células T de memoria, la diversidad del repertorio de receptores de células T y la actividad de las células T Helpers disminuyen con la edad, lo que conduce a una mayor susceptibilidad a las infecciones y una gravedad prolongada de la enfermedad (9,10)

Estos cambios tanto en las células NK como en las células T contribuyen a una respuesta inmunitaria disminuida en las personas mayores durante las infecciones, siendo las infecciones respiratorias de las más comunes en los ancianos, incluyendo la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Además, la neumonía viral también puede afectar significativamente la morbilidad y la mortalidad, ya sea directamente o al predisponer el pulmón a infecciones secundarias (10).

Cuando se trata de la vacunación contra el SARS-CoV-2 en la población de edad avanzada, es fundamental comprender cómo la inmunosenescencia influye en las respuestas a las vacunas. Varios estudios han demostrado que los adultos mayores pueden tener una respuesta debilitada a las vacunas en comparación con las personas más jóvenes (9). Esto es debido a una variedad de factores: disminución en la diversidad del repertorio inmunitario, disminución en la función de las

células presentadoras de antígenos y cambios en la producción de citocinas específicas necesarias para una respuesta inmunitaria sólida. A pesar de estos desafíos, las vacunas siguen siendo una herramienta fundamental para proteger a las personas mayores de sufrir formas más graves, incluso de la muerte causada por el SARS-CoV-2, al estimular la respuesta inmune (12). Con los últimos avances en inmunología y tecnología de vacunas, se están explorando estrategias para mejorar la eficacia de las vacunas en los adultos mayores, como el uso de dosis más altas, nuevos adyuvantes para reforzar las respuestas inmunitarias o el desarrollo de vacunas específicas adaptadas a esta población. Además, la investigación en curso se centra en comprender los mecanismos específicos por los que la inmunosenescencia afecta las respuestas a las vacunas, con el objetivo de desarrollar nuevas intervenciones para superar estas barreras (11,12).

La revisión de la respuesta inmunitaria en la población de edad avanzada vacunada contra el SARS-CoV-2 es un tema complejo que requiere una comprensión integral de la interacción entre la inmunosenescencia y la eficacia vacunal (2,12). Durante la pandemia de COVID-19, la atención se ha centrado en proteger a los grupos más vulnerables. Entre ellos, en los adultos mayores, contamos con la influencia de la edad avanzada y la presencia de comorbilidades crónicas, como la enfermedad pulmonar crónica y la hipertensión, que se asocian con una mayor caída de anticuerpos tras la vacunación contra la COVID-19. Por el contrario, el asma está relacionado con una caída de anticuerpos más lenta. De hecho, se ha observado que la inmunidad humoral es más duradera en los hombres y en aquellos que son trabajadores sanitarios debido a la diferente cinética de decaimiento en comparación con otro tipo de trabajadores y también respecto a las personas mayores, probablemente debido a su edad media más joven y a la exposición ocupacional al SARS-CoV-2. Todo ello ocasiona que haya que adoptar estrategias de vacunación específicas para las poblaciones de alto riesgo (13) .

Para minimizar la gravedad de la enfermedad causada por SARS-CoV-2 se desarrollaron vacunas con la mayor rapidez posible en 2020, y a finales de ese año se lanzaron grandes campañas de vacunación en los países industrializados. En los primeros meses de 2021, el principal obstáculo de estas campañas fue la escasez de vacunas. Sin embargo, a medida que avanzaba el año, este problema fue reemplazado por la baja disposición de la población a vacunarse, que se convirtió en el mayor desafío para alcanzar la inmunidad de grupo (objetivo clave de las políticas sanitarias en la mayoría de los países para superar la crisis del coronavirus). Aunque varias mutaciones del virus redujeron la efectividad de las vacunas originales, también disminuyeron la patogenicidad del virus. Aun así, existe un consenso general de que la vacunación sigue siendo una herramienta altamente eficaz para reducir la mortalidad y la gravedad de la enfermedad tras una infección por SARS-CoV-2. Esto es particularmente cierto en comparación con otras medidas como los confinamientos o el cierre de escuelas, que implican costos sociales extremadamente altos (14). Conocer los factores que influyen en el éxito y la aceptación de las campañas de vacunación es fundamental tanto en futuras pandemias como para virus endémicos como la gripe y posibles mutaciones del coronavirus. La reticencia a la vacunación no se limita únicamente a las vacunas contra la COVID-19, en las que parece ser aún mayor en las dosis de refuerzo en comparación con las primeras dosis, sino que es un fenómeno general en relación con todas las vacunas (14,15)

Se han desarrollado varias vacunas contra la COVID-19. Por una parte, en los EE.UU., las vacunas disponibles incluyen las de Pfizer-BioNTech (Comirnaty) y Moderna (Spikevax), ambas basadas en ARN mensajero (ARNm). En Europa, también está disponible otra vacuna de ARNm producida por CureVac (15). Además, existen otras vacunas como las de Janssen-Johnson & Johnson (ahora retirada del mercado), AstraZeneca, Sputnik-V y CanSino, que se fabrican utilizando vectores de adenovirus de origen humano y de primates. Otro tipo de vacuna, disponible fuera de los EE.UU., utiliza el virus SARS-CoV-2 inactivado en su totalidad, y es producida por Bharat Biotech, Sinopharm y Sinovac. Por último, las vacunas de Novavax y de Hipra (16), que contienen una versión sintética de la proteína S

junto con un adyuvante, y la vacuna Abdala, una subunidad de proteína sintética fabricada en Cuba, representan un cuarto tipo.

Las vacunas de Pfizer y Moderna son las más ampliamente estudiadas y las que cuentan con la mayor cantidad de estudios y datos sobre su seguridad (17). En la gestión de la emergencia pandémica de COVID-19, las nuevas vacunas de ARNm han sido cruciales. Las vacunas de ARNm están compuestas por cadenas de ARNm modificadas genéticamente, que codifican una porción de la proteína S del SARS-CoV-2, encapsuladas en nanopartículas lipídicas. Estas nanopartículas son mezclas microscópicas y esféricas de lípidos especializados, colesterol y polietilenglicol, que protegen y transportan las cadenas de ARNm a las células receptoras tras la inyección. Estas vacunas funcionan codificando el ARNm de la proteína de la espícula, que luego se introduce en el cuerpo del huésped. Dentro de las células, el ARNm es liberado, los ribosomas traducen este ARNm en proteínas virales S, que será la responsable de desencadenar la respuesta inmunitaria (6). El ARNm no entra en el núcleo celular ni altera el ADN de la célula. Estas proteínas se procesan en péptidos que se presentan en la superficie de la célula, lo que estimula la respuesta inmune antiviral (6,17). Las vacunas contra el SARS-CoV-2, como las desarrolladas por Pfizer, Moderna y AstraZeneca, han demostrado ser seguras y eficaces en personas mayores. Estas vacunas ayudan al sistema inmunológico a reconocer y combatir el virus, fortaleciendo la respuesta inmune y reduciendo el riesgo de enfermedad grave (13). Además, la vacunación puede ayudar a contrarrestar los efectos de la inmunosenescencia, mejorando la capacidad del sistema inmunológico para responder a nuevas amenazas (6,13).

Para profundizar en la respuesta inmune tenemos que aproximarnos a algunos términos como los GMT (Geometric Mean Titers) y GMR (Geometric Mean Ratio), utilizados en estudios de inmunogenicidad para medir la respuesta de anticuerpos generada por una vacuna. Los GMT se refieren al promedio geométrico de los niveles de anticuerpos en un grupo de individuos después de recibir la vacuna. Por otro lado, el GMR es la relación entre los GMT antes y después de la vacunación, lo que indica cuánto aumentaron los niveles de anticuerpos como respuesta a la vacuna. En el caso de la vacuna de Moderna contra la COVID-19, los estudios han demostrado que induce una fuerte respuesta inmune, con altos niveles de anticuerpos neutralizantes. Los datos de GMT y GMR proporcionan información crucial sobre la respuesta inmune inducida por las vacunas, así como su eficacia, y ayudan a comprender mejor su funcionamiento y a predecir la capacidad para proteger contra la enfermedad, aunque hay que considerar también otros factores en la evaluación de la eficacia como son la protección contra la enfermedad y la duración de la inmunidad (18).

En lo referente a la vacuna de Pfizer contra la COVID-19, los estudios existentes observaron la respuesta inmunitaria tras la vacunación de refuerzo con BNT162b2 Omicron XBB.1.5, y un aumento significativo de los niveles de IgG anti-Spike, la expansión de las células B de memoria reactivas cruzadas que, a su vez, reconocen las variantes de Wuhan y de Omicron XBB.1.5, y un aumento notable de los GMT contra diferentes variantes de Omicron XBB (XBB.1.5, XBB.1.16 y XBB.2.3), así como respuestas reactivas cruzadas contra EG.5.1 y BA.2.86. A parte, de demostrar un aumento significativo en el número de células T productoras de IFN-γ reactivas a Wuhan y XBB.1.5 después de la vacunación de refuerzo (19,20).

En cuanto a los GMT, se ha demostrado que pueden ser diferentes entre grupos de edad. En el caso de las vacunas contra la gripe, se ha observado que los adultos mayores suelen tener niveles más bajos de anticuerpos después de la vacunación en comparación con los jóvenes. Las estrategias para mejorar la respuesta inmune de los ancianos han demostrado que se puede conseguir un aumento de los niveles de anticuerpos después de la vacunación. Por lo tanto, parte de los efectos negativos de la inmunosenescencia se pueden superar mediante nuevas estrategias para lograr una mejor protección contra enfermedades infecciosas (21).

En el contexto de la vacuna contra la COVID-19, también se han realizado estudios para evaluar la respuesta inmune en diferentes grupos de edad. Algunos estudios han sugerido que los adultos mayores pueden tener una respuesta inmune ligeramente reducida en comparación con los jóvenes, lo que podría reflejarse en diferencias en los GMT y GMR entre estos grupos. Es importante considerar estas diferencias en la respuesta inmune al diseñar estrategias de vacunación y programas de inmunización, especialmente para proteger a los grupos más vulnerables, como los adultos mayores. La monitorización de los GMT y otros parámetros inmunológicos en diferentes grupos de edad es fundamental para garantizar una protección efectiva contra enfermedades infecciosas. En resumen, los datos de GMT y GMR son fundamentales para evaluar la eficacia de las vacunas y comprender su impacto en la respuesta inmune del organismo. Estos parámetros son ampliamente utilizados en estudios clínicos y epidemiológicos para evaluar la inmunogenicidad de las vacunas y su capacidad para proteger contra enfermedades infecciosas (18,20).

Por último, para contribuir a mejorar la respuesta inmunización de los adultos mayores, es imprescindible incidir en la optimización de pilares tan fundamentales como la nutrición, el ejercicio físico y otros factores relacionados con el estilo de vida. Además, la optimización de la nutrición, el ejercicio y otros factores relacionados con el estilo de vida también pueden contribuir a mejorar la respuesta inmune en esta población (18,22).

Múltiples estudios han demostrado, de manera consistente, un mayor grado de protección contra la enfermedad grave en la población de mayor edad y con comorbilidades vacunada con Moderna en comparación con Pfizer o vacunas de vectores virales (18,21–23). Los factores clave que pueden explicar los títulos más altos de anticuerpos neutralizantes y una menor disminución en el tiempo en individuos de mayor edad son las dosis de las vacunas de ARNm y una óptima presentación antigénica, que se logra mediante la plataforma de ARNm. Esto permite una traducción eficiente del ARNm y de los antígenos, lo que a su vez favorece una expansión clonal sostenida de células de memoria y respuestas T-CD8+ polifenotípicas (18,23).

La evolución constante y la impronta inmunológica de algunos virus como el virus de la gripe y las variantes del SARS-CoV-2 representan un desafío significativo para la efectividad de las vacunas frente a nuevas cepas. Cuando el sistema inmunológico ha generado memoria para un antígeno, al encontrarse con uno nuevo pero similar, tiende a activar preferentemente la respuesta contra el antígeno previamente conocido. Aunque esta sea una respuesta favorable a un epítopo compartido que neutralice el virus, puede también ser perjudicial si se enfoca en un epítopo que se considere no protector. La respuesta vacunal ideal debería superar la impronta inmunológica y enfrentar un espectro más amplio de patógenos y variantes. Vacunas universales de este tipo podrían evitar que el virus mute hasta el punto de escapar del sistema inmunológico y, en última instancia, podrían ser clave para controlar futuras pandemias (8,12)

Algunos estudios, analizando la mortalidad por grupos de edad de antes y después de la vacunación masiva de la población contra la COVID-19, presentan una relación favorable entre beneficios y riesgos en adultos mayores, mientras que esta relación disminuye en personas menores de 40 años. Por ello, a día de hoy, una campaña de vacunación efectiva contra la COVID-19 se centra principalmente en las personas mayores de 60 años y en pacientes de cualquier edad con sistemas inmunológicos comprometidos. El confinamiento sigue siendo la medida de salud pública más eficaz para frenar la propagación del virus cuando no se dispone de vacunas específicas, junto con el uso de mascarillas, la higiene de manos y el distanciamiento social (15). A pesar de esto, un metaanálisis global reciente ha estimado que la variante del SARS-CoV-2 con mayor letalidad fue la Beta (CFR: 4,19%), seguida por la variante Gamma (CFR: 3,60%), la variante Alfa (CFR: 2,62%), la variante Delta (CFR: 2,01%) y la variante Ómicron (CFR: 0,70%) (24). La variante Ómicron parece ser significativamente menos letal

que las variantes Alfa y Delta, probablemente debido a la inmunidad adquirida por la vacunación o tras la infección previa y a una mejor adaptación del virus al huésped humano, factores que son clave para entender la reducción en la mortalidad desde el otoño-invierno de 2020 hasta el otoño-invierno de 2021. La mortalidad entre los adultos mayores en Italia se redujo en 39,480 personas desde 2020 (antes de la vacunación población masiva) hasta 2021 (después de la vacunación población masiva), lo que representa un notable aumento en la esperanza de vida atribuible tanto a la inmunidad adquirida como a las cepas menos virulentas del virus (15,24).

Estudios recientes sobre la vacuna bivalente mRNA-1273.222 de Moderna, dirigida a las variantes Ómicron BA.4/BA.5, demostraron que se incrementaron las respuestas de anticuerpos neutralizantes frente a estas variantes sin presentar nuevos problemas de seguridad en comparación con la vacuna original mRNA-1273. Estos estudios resaltan la importancia de los refuerzos monovalentes y bivalentes dirigidos a la variante Ómicron BA.1, que generaron respuestas de anticuerpos neutralizantes más fuertes contra esta variante en comparación con el refuerzo original mRNA-1273 (16,25). Estos datos sugieren que las vacunas que incluyen variantes más cercanas a las que están circulando ofrecen un beneficio clínico en la protección contra la COVID-19. Dada la continua aparición de nuevas variantes del SARS-CoV-2, es esencial seguir evaluando la capacidad de neutralización y la efectividad de las vacunas de refuerzo contra la COVID-19, para actualizar las vacunas de manera que se alineen mejor con las cepas circulantes. Y debido a la rápida aparición de subvariantes virales, el tiempo entre la identificación de una cepa dominante y el desarrollo de vacunas de refuerzo modificadas, las decisiones podrían tener que basarse tanto en datos epidemiológicos como en estudios anteriores de vacunas que incluyan otras variantes (21).

Las principales estrategias para mejorar la eficacia de las vacunas en personas mayores incluyen aumentar la dosis de antígeno, desarrollar vacunas multivalentes, avanzar en nuevas plataformas vacunales como las de ARNm, realizar inmunizaciones múltiples y agregar adyuvantes para potenciar las respuestas inmunitarias (12). Sin embargo, inhibir la inmunosenescencia en las personas mayores podría proporcionar una protección inmunitaria más fuerte y duradera, lo que es fundamental para mejorar la inmunidad inducida por las vacunas. Las vacunas o adyuvantes de liberación sostenida, así como las dosis de refuerzo, pueden ayudar a mitigar de manera efectiva la inmunosenescencia en los ancianos. Una vez que la inmunosenescencia en los mayores se corrige, su sistema inmunológico podría responder de manera más eficiente (12).

Conclusión

En este capítulo, hemos explorado la importancia de la vacunación en personas mayores y su impacto en la inmunosenescencia a medida que avanzamos en la lucha contra la COVID-19. Mientras se continúa investigando el impacto de la vacunación en personas mayores y su influencia en la inmunosenescencia, es crucial seguir promoviendo la importancia de la vacunación en este grupo de edad. Nuevas tecnologías y avances científicos ayudarán a desvelar la complejidad subyacente del sistema inmunológico humano, a través de un estudio multidisciplinar completo que ayude al desarrollo de vacunas cada vez más personalizadas. Y es que proteger a los adultos mayores no solo es una cuestión de salud pública, sino también un acto de solidaridad y cuidado hacia quienes han contribuido tanto a nuestra sociedad. En resumen, la inmunosenescencia puede afectar la respuesta inmune en pacientes ancianos, pero existen estrategias para mejorar esta respuesta y aumentar los niveles de anticuerpos después de la vacunación. La investigación continua en este campo es crucial para desarrollar intervenciones efectivas que garanticen una protección adecuada de la población.

Bibliografía

1. Del Giudice G, Goronzy JJ, Grubeck-Loebenstein B, Lambert PH, Mrkvan T, Stoddard JJ, et al. Fighting against a protean enemy: immunosenescence, vaccines, and healthy aging. Vol. 4, npj Aging and Mechanisms of Disease. Nature Publishing Group; 2018.
2. Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. Vol. 14, Nature Immunology. 2013. p. 428–36.
3. Pietrobon AJ, Teixeira FME, Sato MN. I mmunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. Vol. 11, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2020.
4. Wang Y, Dong C, Han Y, Gu Z, Sun C. Immunosenescence, aging and successful aging. Vol. 13, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2022.
5. Rodrigues LP, Teixeira VR, Alencar-Silva T, Simonassi-Paiva B, Pereira RW, Pogue R, et al. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. Vol. 59, Cytokine and Growth Factor Reviews. Elsevier Ltd; 2021. p. 9–21.
6. Murdaca G, Paladin F, Martino G, Gangemi S. Impact of Immunosenescence on Viral Infections with an Emphasis on COVID-19. Vol. 28, Frontiers in Bioscience - Landmark. IMR Press Limited; 2023.
7. Yu PJ, Zhou M, Liu Y, Du J. Senescent T Cells in Age-Related Diseases. Aging Dis. 2024;0.
8. Marin I, Serrano M, Pietrocola F. Recent insights into the crosstalk between senescent cells and CD8 T lymphocytes. Vol. 9, npj Aging. Nature Research; 2023.
9. Cho SJ, Stout-Delgado HW. Annual Review of Physiology Aging and Lung Disease. 2020; Available from: https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-
10. Pourfathi M, Kadlecek SJ, Chatterjee S, Rizi RR. Metabolic Imaging and Biological Assessment: Platforms to Evaluate Acute Lung Injury and Inflammation. Vol. 11, Frontiers in Physiology. Frontiers Media S.A.; 2020.
11. Elias R, Karantanos T, Sira E, Hartshorn KL. Immunotherapy comes of age: Immune aging & checkpoint inhibitors. Vol. 8, Journal of Geriatric Oncology. Elsevier Ltd; 2017. p. 229–35.
12. Hou Y, Chen M, Bian Y, Hu Y, Chuan J, Zhong L, et al. Insights into vaccines for elderly individuals: from the impacts of immunosenescence to delivery strategies. Vol. 9, npj Vaccines. Nature Research; 2024.
13. Korosec CS, Dick DW, Moyles IR, Watmough J. SARS-CoV-2 booster vaccine dose significantly extends humoral immune response half-life beyond the primary series. Sci Rep [Internet]. 2024 Apr 18;14(1):8426. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-024-58811-3
14. Bade V, Schmitz H, Tawiah BB. Regional variations in vaccination against COVID-19 in Germany. Porcher S, editor. PLoS One [Internet]. 2024 Apr 18;19(4):e0296976. Available from: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0296976
15. Roncati L, Galeazzi C, Bartolacelli G, Caramaschi S. A Real-World Nationwide Study on COVID-19 Trend in Italy during the Autumn–Winter Season of 2020 (before Mass Vaccination) and 2021 (after Mass Vaccination) Integrated with a Retrospective Analysis of the Mortality Burden per Year. Microorganisms. 2024 Feb 21;12(3):435.
16. López Fernández MJ, Narejos S, Castro A, Echave-Sustaeta JM, Forner MJ, Arana-Arri E, et al. Omicron XBB.1.16-Adapted Vaccine for COVID-19: Interim Immunogenicity and Safety Clinical Trial Results. Vaccines (Basel). 2024 Aug 1;12(8).
17. Chen J, Chen J, Xu Q. Current Developments and Challenges of mRNA Vaccines. 2024;25:44. Available from: https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-110220-
18. Chalkias S, Whatley J, Eder F, Essink B, Khetan S, Bradley P, et al. Safety and Immunogenicity of Omicron BA.4/BA.5 Bivalent Vaccine Against Covid-19. Meridian Clinical Research [Internet]. 5. Available from: https://doi.org/10.1101/2022.12.11.22283166

19. Stankov M V., Hoffmann M, Jauregui RG, Cossmann A, Ramos GM, Graalmann T, et al. Humoral and cellular immune responses following BNT162b2 XBB.1.5 vaccination [Internet]. 2023. Available from: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.10.04.23296545
20. Stankov M V., Hoffmann M, Gutierrez Jauregui R, Cossmann A, Morillas Ramos G, Graalmann T, et al. Humoral and cellular immune responses following BNT162b2 XBB.1.5 vaccination. Vol. 24, The Lancet Infectious Diseases. Elsevier Ltd; 2024. p. e1–3.
21. Lee IT, Cosgrove CA, Moore P, Bethune C, Nally R, Bula M, et al. Omicron BA.1-containing mRNA-1273 boosters compared with the original COVID-19 vaccine in the UK: a randomised, observer-blind, active-controlled trial. Lancet Infect Dis. 2023 Sep 1;23(9):1007–19.
22. Chalkias S, McGhee N, Whatley JL, Essink B, Brosz A, Tomassini JE, et al. Interim Report of the Reactogenicity and Immunogenicity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 XBB–Containing Vaccines. J Infect Dis. 2024 Feb 13;
23. Chalkias S, Whatley JL, Eder F, Essink B, Khetan S, Bradley P, et al. Original SARS-CoV-2 monovalent and Omicron BA.4/BA.5 bivalent COVID-19 mRNA vaccines: phase 2/3 trial interim results. Nat Med. 2023 Sep 1;29(9):2325–33.
24. Xia Q, Yang Y, Wang F, Huang Z, Qiu W, Mao A. Case fatality rates of COVID-19 during epidemic periods of variants of concern: A meta-analysis by continents. International Journal of Infectious Diseases. 2024 Apr 1;141.
25. Jesús M, Fernandez L, Narejos S, Castro ; Antoni, José ;, Echave-Sustaeta M, et al. Title page Title Immunogenicity and safety of an Omicron XBB.1.16 adapted vaccine for COVID-19: Interim results from a randomized, controlled, non-inferiority clinical trial Corresponding author. Available from: https://doi.org/10.1101/2024.04.19.24306064

4 // REVISIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS FRENTE AL SARS-COV-2

Los programas de vacunación frente a la COVID-19 en 34 países y territorios de la Región Europea de la OMS han reducido la mortalidad por COVID-19 en un **57%** durante los primeros 2,5 años tras la introducción de la vacuna, **salvando así más de 1.4 millones de vidas** en personas mayores de 25 años.

El **mayor impacto de la vacunación se produjo en adultos mayores de 60 años, representando el 96%** de todas las muertes por COVID-19 evitadas en este grupo de edad (Figura 1). Los adultos **mayores de 80 años representaron el 52% de todas las vidas salvadas** gracias a la vacunación, aunque sólo el 6% de las infecciones notificadas por SARS-CoV-2 se produjeron en este grupo de edad [1].

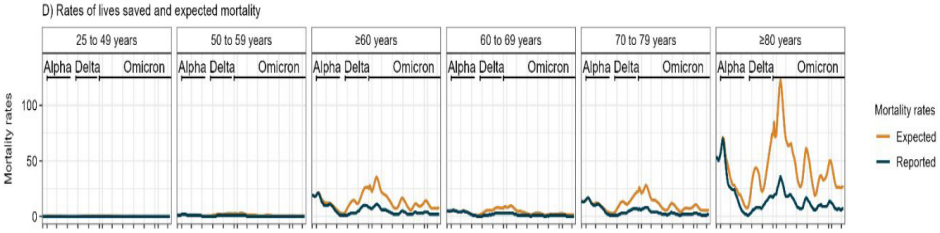


Figura 1: Resumen de la tasa de vidas salvadas y mortalidad esperada en 34 países y territorios de la Región Europea de la OMS en el contexto de las Variantes de Preocupación (VOC) circulantes (líneas negras horizontales). Nota: todas las tasas son por 100.000 habitantes y el grupo de edad ≥60 años incluye datos de las 34 regiones.

En 2024, según el informe de Gestión Integral de Vacunación frente a la COVID-19 en España, el 65,3% de las personas mayores de 80 años (1.869.338 individuos) están vacunadas con vacunas adaptadas.

Existen diferentes estudios para evaluar la efectividad de las vacunas autorizadas. Estos generan datos sobre el porcentaje de efectividad según diferentes grupos de edad (niños, adolescentes, adultos, adultos mayores de 65 años, adultos mayores de 85 años…), grupos de riesgo (comorbilidad, embarazo…), entornos de riesgo (profesionales sanitarios, residentes en centros sociosanitarios…), resultados (hospitalizaciones, visitas al Servicio de Urgencias, infecciones sintomáticas, fallecimientos…) y tipo y dosis de vacuna. Además, se tiene en cuenta las variantes emergentes del SARS-CoV-2 y la disminución de la protección de las vacunas a lo largo del tiempo.

La efectividad global se evalúa comparando a los grupos de personas vacunadas con respecto a las personas no vacunadas. El término "efectividad relativa" se utiliza cuando un estudio mide la efectividad de la vacuna comparando personas que recibieron un tipo o régimen de vacuna con aquellas que recibieron un tipo o régimen de vacuna diferente.

Las vacunas de ARNm (BNT162b2 y mRNA-1273) han demostrado ser efectivas en más de un 90% contra la COVID-19. Aunque ambas vacunas son altamente efectivas en la reducción de la mortalidad, algunos estudios han reportado diferencias en la efectividad entre mRNA-1273 y BNT162b2, con mRNA-1273 mostrando una ligera ventaja en términos de prevención de infecciones sintomáticas y graves. Existen numerosos artículos que comparan la efectividad en diferentes tipos de población según la edad y la comorbilidad. A continuación, se presenta un resumen de la literatura más relevante, tanto en Estados Unidos como en Europa, con respecto a la efectividad de estas vacunas.

En un estudio de 2021, realizado en veteranos mayores en EE.UU., se encontró que la vacuna mRNA-1273 fue más efectiva que la vacuna BNT162b2, especialmente en aquellos con enfermedades crónicas, en términos de infección sintomática, mortalidad, hospitalización e ingreso en UCI [2].
En otra cohorte de 4.8 millones de veteranos en EE.UU, con una edad media de 64 años, también se demostró una mayor efectividad de la vacuna mRNA-1273[3]. En este estudio se observó que la efectividad disminuía con el tiempo y variaba según el tipo de vacuna. Se consideraba que una persona estaba completamente vacunada 14 días después de 1 dosis de la vacuna Ad26.COV2.S o tras 2 dosis de las vacunas mRNA-1273 y BNT162b2, según las directrices de la OMS.

La efectividad vacunal (VE) para infecciones sintomáticas fue mayor para mRNA-1273 (84.6% y 46.6% en los meses 1 y 7) en comparación con BNT162b2 (76.1% y 0.1% en los meses 1 y 7). Frente a hospitalizaciones por COVID-19 sintomática, la efectividad fue también mayor para mRNA-1273 (76.6% y 71.3% en los meses 1 y 7) comparado con BNT162b2 (72.9% y 19.8% en los mismos meses). De manera similar, la VE mensual para ingreso en UCI o muerte fue mayor para mRNA-1273 frente a BNT162b2 ($P < 0.001$; 80.5% y 77.2% vs 74.7% y 39.5% en los meses 1 y 7, respectivamente). Las diferencias en la VE fueron pequeñas en los primeros 4 meses y más notables en los 3 meses posteriores. En general, la VE fue menor en los veteranos con más de una enfermedad crónica.

Un metaanálisis sobre la eficacia comparativa de las vacunas mRNA-1273 y BNT162b2, que incluyó 24 estudios observacionales no aleatorizados, demostró una mayor disminución del riesgo de infección asintomática, sintomática, grave y hospitalizaciones con la vacuna mRNA-1273 en comparación con BNT162b2 en personas mayores de 50 años [4] .

4.1 | Dosis de refuerzo y vacunas bivalentes

En un estudio de Dickerman en 2023, se comparó efectividad de la tercera dosis de vacuna en veteranos en EE.UU, siendo la mayoría de los participantes hombres con una edad media de 70 años[5].

A pesar de las diferencias observadas en la efectividad comparativa de las vacunas, ambas demostraron ser altamente efectivas para reducir la mortalidad y la hospitalización debido a la COVID-19 (Tabla 1). El uso de dosis de refuerzo de vacunas de ARNm es altamente efectivo contra la COVID-19, especialmente en el contexto de variantes emergentes.

COVID-19 outcomes	No. of events		16-week risk no. of events/10,000 persons (95% CI)		Risk difference no. of events/10,000 persons (95% CI)	Risk ratio (95% CI)
	BNT162b2	mRNA-1273	BNT162b2	mRNA-1273	BNT162b2 vs mRNA-1273	
Documented infection[a]	1,640	1,354	353.9 (326.7, 373.2)	308.5 (276.8, 320.9)	45.4 (19.4, 84.7)	1.15 (1.06, 1.30)
Symptomatic COVID-19	114	86	21.6 (18.3, 27.9)	17.9 (11.2, 18.3)	3.7 (2.2, 14.1)	1.21 (1.12, 2.14)
Hospitalization	126	68	27.2 (21.7, 32.7)	16.6 (10.2, 20.2)	10.6 (5.1, 19.7)	1.64 (1.27, 2.79)
ICU admission	33	19	7.5 (4.8, 10.5)	5.5 (2.6, 10.0)	2.0 (−3.1, 6.3)	1.37 (0.67, 3.14)
Death	13	9	2.9 (1.6, 5.5)	2.7 (0.6, 4.9)	0.2 (−2.2, 4.0)	1.08 (0.46, 6.39)

Tabla 1: Eficacia comparativa estimada de una tercera dosis de las vacunas BNT162b2 y mRNA-1273 durante un periodo que abarca el predominio de las variantes Delta y Ómicron (20 de octubre de 2021 a 15 de febrero de 2022).

Siguiendo con la efectividad comparativa de las dosis de refuerzo, un estudio de 2023 evaluó la efectividad contra muerte u hospitalización por neumonía causada por COVID-19 en una cohorte de veteranos que reciben atención en instalaciones del VHA (Veterans Health Administration)

en EE.UU[6]. Durante el seguimiento de 32 semanas, se observó que el riesgo relativo y absoluto de hospitalización o muerte debido a neumonía por COVID-19 fue estadísticamente mayor en aquellos que recibieron tres dosis de la vacuna BNT162b2 en comparación con aquellos que recibieron tres dosis de la mRNA-1273. La incidencia acumulada comenzó a diferir 12 semanas después de la tercera dosis. En el análisis por subgrupos, aunque los riesgos relativos permanecieron constantes, las diferencias en el riesgo absoluto aumentaron en la población de alto riesgo (condiciones comórbidas de alto riesgo, inmunocompremetidos o mayores de 65 años) (Tabla 2). Esto sugiere que las personas con comorbilidades o condiciones inmunocomprometedoras se beneficiarían más al recibir tres dosis de la vacuna mRNA-1273 en lugar de la vacuna BNT162b2.

La efectividad comparativa del refuerzo de ARNm varió según la población y el grupo de riesgo. Durante un período de riesgo de 32 semanas, se encontró un pequeño beneficio en la población de alto riesgo que recibió tres dosis de la vacuna mRNA-1273 para prevenir la hospitalización o muerte por neumonía por COVID-19. Sin embargo, no se encontró un beneficio significativo entre la población de riesgo promedio y el subgrupo de mayores de 65 años.

	Overall cohort (*N* = 1,703,189)	**Average-risk populations (*N* = 110,485)**	**High-risk populations (*N* = 1,592,704)**	**Age ≥ 65 with no high-risk conditions (*N* = 215,177)**	**High-risk co-morbid conditions[a] (not immune-compromised) (*N* = 1,188,470)**	**Immuno-compromising conditions[b] (*N* = 189,047)**
COVID-19 outcome by vaccination and booster	Cumulative incidence ratios (95% CI)[c]	Cumulative incidence ratios (95% CI)[c]	Cumulative incidence ratios (95% CI)[c]	Cumulative incidence ratios (95% CI)[c]	Cumulative incidence ratios (95% CI)[c]	Cumulative incidence ratios (95% CI)[c]
Breakthrough COVID-19 (*N* = 21,186)						
mRNA-1273 ×3	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
BNT162b2 ×3	1.2 (1.2, 1.2)	1.1 (1.0, 1.3)	1.2 (1.2, 1.3)	1.1 (1.0, 1.2)	1.2 (1.2, 1.3)	1.2 (1.1, 1.3)
Death or hospitalization with COVID-19 pneumonia[d] (*N* = 1637)						
mRNA-1273 ×3	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
BNT162b2 ×3	1.3 (1.2, 1.4)	1.7 (0.5, 5.1)	1.3 (1.2, 1.4)	1.6 (0.9, 3.0)	1.4 (1.2, 1.6)	1.2 (1.0, 1.4)

[a]As defined by the Center for Disease Control and Prevention, older adults, people with medical conditions who are not immunocompromised, and pregnant and recently pregnant people.
[b]Immunocompromised was defined based on medications and history of cancer (see supplement for list of meds).
[c]CI indicates "confidence interval".
[d]Death from all causes within 30 days of breakthrough COVID-19 infection.

Tabla 2: Ratios de incidencia acumulada de COVID-19 y hospitalización con neumonía por COVID-19 o muerte comparando veteranos que recibieron mRNA-1273 ×3 con los que recibieron BNT162b2, en general y por subgrupos.

En otro estudio retrospectivo de cohortes, se evaluó la efectividad relativa de la administración de una dosis de refuerzo de ARNm frente a la variante Ómicron, comparada solo con la serie primaria [7]. Los resultados indicaron que, aunque la efectividad relativa de la vacuna (rVE) para prevenir infecciones fue menor contra la variante Ómicron en comparación con variantes anteriores como la Delta, se observó una protección significativa frente a formas graves de la enfermedad, como hospitalización y muerte. Aunque la variante Ómicron es más infecciosa, parece estar asociada con una enfermedad menos grave, probablemente debido a una menor eficiencia de replicación y fusión celular.

En resumen, aunque la efectividad de las vacunas para prevenir infecciones disminuye con la variante Ómicron, la protección contra enfermedades graves sigue siendo alta, subrayando la importancia de las dosis de refuerzo para mantener la protección a nivel poblacional.

Sobre la vacuna bivalente (original/ómicron BA.4/BA.5), la mRNA-1273.222 demostró mayor comparada con la BNT162b2 bivalente en términos de hospitalizaciones y visitas a Urgencias, mejorando el beneficio en pacientes mayores de 65 años[8].

En un estudio observacional en Italia, se evaluó la rVE contra la COVID-19 grave en un intervalo de tiempo de 14-118 días tras la administración de la vacuna. Para el refuerzo bivalente original/BA.4-5, la rVE fue del 50,6% (IC del 95%: 46-0-54-8). Para el refuerzo bivalente original/BA.1, la rVE fue del 49,3% (43,6 a 54,4). Por último, para las vacunas ARNm monovalentes, la rVE fue del 26,9% (IC del 95%: 11,8 a 39,3)[9] (Tabla 3).

La rVE disminuyó ligeramente con el tiempo. En particular, la rVE de una segunda dosis de refuerzo de una vacuna ARNm monovalente disminuyó del 44,1% (IC 95% 16,4 a 62,6) en el intervalo de tiempo de 14 a 30 días después de la administración al 20,7% (−4,1 a 39,6) en el intervalo de tiempo de 60 a 118 días después de la administración. En menor medida, la rVE de la vacuna de ARNm bivalente original/BA.4-5 también disminuyó, del 60,7% (53,8 a 65,5) en el intervalo de tiempo de 14 a 30 días después de la administración al 34,7% (19,7 a 46,9) en el intervalo de tiempo de 60 a 118 días después de la administración (Tabla 3).

No se observaron diferencias significativas en la rVE de una segunda dosis de refuerzo de la vacuna de ARNm bivalente original/BA.4-5 entre personas de 60 a 79 años y mayores de 80 años.

	First booster			Second booster			rVE (95% CI)
	Number of events	Person-days	Rate per 100 000 person days	Number of events	Person-days	Rate per 100 000 person-days	
Monovalent mRNA vaccine (n=110 942 matched pairs)							
Overall (14-118 days)*	258	8 429 995	3·06	192	8 584 096	2·24	26·9% (11·8 to 39·3)
14–30 days	66	1 708 945	3·86	37	1 715 562	2·16	44·1% (16·4 to 62·6)
30–60 days	70	2 785 739	2·51	55	2 797 954	1·97	21·8% (−11·4 to 45·1)
60–118 days	117	3 802 780	3·08	93	3 813 995	2·44	20·7% (−4·1 to 39·6)
Bivalent (original/BA.1) mRNA vaccine (n=601 223 matched pairs)							
Overall (14-118 days)*	999	30 853 905	3·24	512	31 212 176	1·64	49·3% (43·6 to 54·4)
14–30 days	275	8 998 385	3·06	135	9 024 040	1·50	51·0% (39·8 to 60·1)
30–60 days	421	12 850 405	3·28	200	12 902 392	1·55	52·7% (46·0 to 60·0)
60–118 days	287	8 662 232	3·31	165	8 680 573	1·90	42·5% (30·4 to 52·6)
Bivalent (original/BA.4-5) mRNA vaccine (n=1 190 756 matched pairs)							
Overall (14-118 days)*	1473	47 853 702	3·08	734	48 270 697	1·52	50·6% (46·0 to 54·8)
14–30 days	528	17 437 081	3·03	208	17 479 874	1·19	60·7% (53·8 to 65·5)
30–60 days	709	21 829 283	3·25	366	21 909 887	1·51	48·5% (41·6 to 54·6)
60–118 days	228	8 222 331	2·77	149	8 231 560	1·81	34·7% (19·7 to 46·9)

rVE=relative vaccine effectiveness. *The analysis by time interval includes only matched pairs still at risk at the start of each of them.

Tabla 3: Eficacia de la vacuna contra la COVID-19 grave de una segunda dosis de refuerzo en relación con una primera dosis de refuerzo de una vacuna de ARNm recibida al menos 120 días antes.

En un estudio en pacientes mayores de 50 años en los Países Nórdicos[10], la vacunación con una cuarta dosis (es decir, un segundo refuerzo) con las vacunas de ARNm bivalentes (BA.4-5 o BA.1) estuvo asociada con tasas más bajas de hospitalización y muerte relacionadas con COVID-19. No se observaron diferencias significativas entre las vacunas bivalentes en términos de protección. El intervalo de confianza del 95% permitió concluir que cualquier diferencia en el riesgo de hospitalizaciones sería pequeña, entre −14.4 y 34.4 por cada 100,000 personas vacunadas.

Aunque la protección ofrecida por los refuerzos bivalentes parece ser modesta contra la infección por SARS-CoV-2, con estimaciones de efectividad de la vacuna que varían entre el 14% y el 52%, la protección contra los resultados graves de COVID-19 es probablemente mayor, aunque los datos son

limitados. Las estimaciones disponibles de EE.UU., Israel, Canadá e Inglaterra sobre la efectividad de los refuerzos bivalentes BA.4-5 y BA.1 contra la hospitalización relacionada con COVID-19, la muerte o ambos, son compatibles con estos hallazgos. El tamaño de esta población permitió estimar la efectividad comparativa a tres meses con alta precisión estadística. Además, las estimaciones a seis meses de seguimiento indicaron que la protección adicional proporcionada por una cuarta dosis se mantuvo bien conservada con poca disminución.

Las estimaciones de la efectividad contra COVID-19 grave de los refuerzos BA.4-5 en Carolina del Norte y de los refuerzos BA.1 en el Reino Unido fueron del 38.4% (13.4% a 56.1%) después de 20 semanas y del 35.9% (31.4% a 40.1%) después de ≥10 semanas, respectivamente. Los resultados de Canadá indican una disminución moderada similar de la efectividad de la vacuna durante 119 días de seguimiento (por ejemplo, la efectividad de la vacuna del 76% [66% a 83%] para los refuerzos BA.1). Además, dado que tanto el refuerzo bivalente BA.4-5 como el BA.1 se implementaron en las estrategias de vacunación nórdicas, se pudieron comparar directamente. No se encontraron grandes diferencias en la efectividad entre los dos tipos de vacunas. En particular, la precisión de las estimaciones sugiere que es probable que cualquier diferencia potencial sería pequeña en números absolutos. Por ejemplo, el intervalo de confianza del 95% para el ingreso hospitalario por COVID-19 indica que cualquier diferencia en los eventos sería menor de 14 eventos adicionales o menos de 34 eventos por cada 100,000 personas vacunadas con el refuerzo BA.4-5 en comparación con el refuerzo BA.1 durante los primeros tres meses tras la vacunación.

Entre las personas de 50 años o más que habían recibido tres dosis de la vacuna contra COVID-19, la vacunación con los refuerzos de ARNm bivalentes BA.4-5 o BA.1 como una cuarta dosis de vacuna (es decir, segundo refuerzo) se asoció con tasas más bajas de hospitalización y muerte relacionadas con COVID-19 a los tres meses de seguimiento. La efectividad se mantuvo alta cuando se extendió el seguimiento a 6 meses. En estos análisis combinados de datos de cuatro países nórdicos, no hubo diferencias significativas entre la efectividad de los refuerzos BA.4-5 y BA.1, y los resultados indican que cualquier diferencia en el riesgo de resultados graves de COVID-19 sería muy pequeña en términos absolutos.

En España, entre el 3 de enero y el 6 de febrero de 2022, se realizó un estudio de cohortes que incluyó 3,111,159 individuos que recibieron una dosis de refuerzo[11]. En general, la efectividad estimada desde el día 7 hasta el 34 después de un refuerzo fue del 51.3% (IC del 95% 50.2–52.4). La efectividad estimada fue del 52.5% (51.3–53.7) para un refuerzo de mRNA-1273 y del 46.2% (43.5–48.7) para un refuerzo de BNT162b2. La efectividad fue del 58.6% (55.5–61.6) si la vacunación primaria había sido con ChAdOx1 nCoV-19, del 55.3% (52.3–58.2) con mRNA-1273, del 49.7% (48.3–51.1) con BNT162b2 y del 48.0% (42.5–53.7) con Ad26.COV2.S. La efectividad estimada fue del 43.6% (40.0–47.1) cuando el refuerzo se administró entre 151 días y 180 días después de la vacunación completa y del 52.2% (51.0–53.3) si se administró más de 180 días después de la finalización del esquema primario.

Las dosis de refuerzo de la vacuna de ARNm fueron moderadamente efectivas para prevenir la infección con la variante ómicron del SARS-CoV-2 durante más de un mes después de la administración, lo que indica su idoneidad como estrategia para limitar los efectos de salud de la COVID-19 en períodos donde predomina la variante ómicron. La efectividad estimada fue mayor para mRNA-1273 en comparación con BNT162b2 y aumentó con el tiempo entre la vacunación primaria completa y el refuerzo.

Las diferencias entre la reducción del riesgo relativo (RRR) y la reducción del riesgo absoluto (ARR) son poco comprendidas por muchos médicos y pacientes. En los ensayos de eficacia de las vacunas, se compara la tasa de eventos (proporción de individuos que desarrollan COVID-19) en el grupo vacunado frente al grupo no vacunado. La diferencia en las tasas de eventos entre estos dos, grupos expresada como una proporción de la tasa de eventos en el grupo no vacunado, es la RRR [(Casos en el grupo placebo - casos en el grupo de tratamiento) / Casos en el grupo placebo], mientras que la diferencia aritmética en las tasas de eventos entre los dos grupos es la ARR [(Casos en el grupo placebo / Población total del grupo placebo) - (Casos en el grupo de tratamiento / Población total del grupo de tratamiento)]. A partir de la ARR, se puede calcular el número necesario a tratar (NNT) como 1/ARR. El NNT representa el número de personas que necesitan ser vacunadas para prevenir una infección por SARS-CoV-2.

Así, al examinar el informe original del estudio de eficacia de la vacuna BNT162b2, hubo 162 casos en el grupo placebo (n = 18,325) y 8 casos en el grupo vacunado (n = 18,198), lo que resultó en una RRR de alrededor del 95.1% [(162 - 8) / 162], la VE a menudo citada de esta vacuna. Sin embargo, la ARR es sorprendentemente baja en 0.84% [(162 / 18,325) - (8 / 18,198)], con un NNT de 119.0 (1 / 0.0084). De manera similar, para la vacuna mRNA-1273, la VE se reportó como 94% [(185 - 11) / 185], pero la ARR fue solo 1.23% [(185 / 14,073) - (11 / 14,134)], con un NNT mejorado de 81.3 (1 / 0.0123) en comparación con la BNT162b2, lo que la convierte en la vacuna de elección en ciertas regiones. Por lo tanto, tanto la RRR como la ARR (con el NNT) deben examinarse para interpretar completamente los estudios de VE.

En una cohorte en Israel en diciembre de 2022, con pacientes mayores de 65 años que recibieron un refuerzo de vacuna bivalente de ARNm, se observaron tasas más bajas de hospitalización por COVID-19 que los participantes que no recibieron una vacunación de refuerzo bivalente, hasta 120 días después de la vacunación[12]. Estos hallazgos resaltan la importancia de la vacunación de refuerzo de ARNm bivalente en poblaciones con alto riesgo de desarrollar COVID-19 grave, aunque serían necesarios más estudios con tiempos de observación más prolongados.

A finales de 2020, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) estableció el programa de Estudios de la Efectividad de la Vacuna, la Carga y el Impacto de COVID-19 e Influenza (VEBIS) para monitorear la efectividad de la vacuna (VE) contra COVID-19, detectar variaciones en la VE que requirieran una investigación adicional e informar acciones de salud pública. Un componente de VEBIS se basa en estimar la VE contra COVID-19 utilizando datos de exposición y resultados recogidos rutinariamente de los registros electrónicos de salud (EHR).

En consecuencia, este estudio piloto utilizó datos de EHR provenientes de cuatro países de la Unión Europea/Área Económica Europea (UE/EEA) para investigar la VE contra la hospitalización por COVID-19 en personas de la comunidad de 65 años o más sin infección documentada previa. En este estudio, se indica que la VE de la vacunación primaria disminuye con el tiempo (Tabla 4), lo que probablemente se deba a una combinación de disminución de la inmunidad y a la aparición de variantes de ómicron durante el período del estudio[13]. La menor VE en individuos de ≥80 años en comparación con los de 65-79 años en los primeros meses del período de estudio puede explicarse por la disminución de la inmunidad en este grupo vacunado anteriormente y/o una respuesta inmunológica más débil a las vacunas con el aumento de la edad. No obstante, diferentes marcas de vacunas y esquemas de vacunación pueden haber contribuido a las diferencias observadas en las estimaciones de VE entre los dos grupos de edad y esto será objeto de una mayor investigación en los próximos meses cuando se disponga de más datos.

La administración de una dosis de refuerzo restauró la VE a niveles comparables a los reportados después de la vacunación primaria (Tabla 4). En ambos grupos de edad, la mayor VE en el grupo de refuerzo en comparación con la vacunación primaria fue evidente tanto antes como después de la aparición de ómicron, apoyando la política de administración de dosis de refuerzo para limitar el impacto de la epidemia dominada por ómicron. Durante el período del estudio, el efecto del refuerzo pareció disminuir con el tiempo, incluso para aquellos que recibieron el refuerzo hace menos de 12 semanas. Esto puede reflejar la aparición de la variante ómicron. Sin embargo, también puede representar una protección menguante poco después de la dosis de refuerzo, como lo informan otros estudios. En este sentido, las estimaciones de VE parecían más bajas más allá de las 12 semanas de adquirir el estado de vacunación de refuerzo, aunque la protección seguía siendo alta (aproximadamente 80%) y la distribución del tiempo desde el refuerzo estaba sesgada hacia el límite de 12 semanas. Hubo una alta heterogeneidad en las estimaciones agrupadas, a pesar del uso de un protocolo común.

Los resultados de este estudio piloto de VE aportan información adicional sobre el beneficio para la salud pública de la primera dosis de refuerzo para prevenir resultados graves de COVID-19 en personas de 65 años o más y sirven como prueba de concepto para una nueva infraestructura para el monitoreo de VE de COVID-19 en Europa utilizando EHRs.

Age in years	Observation period	VE of complete primary vaccination[a]		VE of complete primary vaccination +first booster[a]	
		Events/person-months[b]	VE (95% CI)	Events/person-months[c]	VE (95% CI)
65–79	1 Oct–25 Nov 2021	769/5,430,697	86.8% (84.5–88.8)	48/132,388	85.0% (78.6–89.5)
	1 Nov–26 Dec 2021	1,141/3,627,044	85.4% (78.8–89.9)	169/1,199,370	95.4% (92.9–97.0)
	1 Dec 2021–25 Jan 2022	766/1,261,165	77.8% (64.2–86.3)	597/3,623,380	95.3% (93.8–96.5)
	1 Jan–25 Feb 2022	515/386,221	55.3% (19.7–75.1)	1,429/4,981,833	91.4% (86.0–94.7)
	1 Feb 1–28 Mar 2022	334/261,264	44.3% (15.7–63.1)	1,972/4,783,200	87.6% (78.8–92.8)
≥80	1 Oct–25 Nov 2021	652/1,561,711	66.9% (60.1–72.6)	38/308,135	95.6% (88.0–98.4)
	1 Nov–26 Dec 2021	751/716,577	60.3% (49.7–68.7)	181/1,124,695	95.2% (90.6–97.5)
	1 Dec 2021–25 Jan 2022	620/262,138	52.4% (26.5–69.1)	884/1,752,544	93.3% (88.9–95.9)
	1 Jan–25 Feb 2022	544/148,922	46.2% (33.4–56.6)	1,938/1,901,312	87.8% (84.4–90.4)
	1 Feb–28 Mar 2022	399/117,721	38.8% (24.3–50.4)	2,493/1,819,768	82.0% (78.6–84.9)

CI: confidence interval; COVID-19: coronavirus disease; VE: vaccine effectiveness.

[a] The values of VE were obtained by pooling VE estimates from Denmark, Portugal, Navarre (Spain) and Norway using random-effects meta-analysis. The supplementary material includes supporting numbers for the VE calculations (Supplement S2. Events and person-months), as well as the sample size per period and site (Supplement S3. Detailed site estimates).

[b] The events per person-months presented in the column concern people who had primary vaccination status.

[c] The events per person-months presented in the column concern people who, following complete primary vaccination, had also received the first booster and acquired booster vaccination status.

Tabla 4: Eficacia de la vacuna frente a la hospitalización debida a COVID-19 en personas de 65-79 y ≥ 80 años, en intervalos de observación solapados de 8 semanas, basada en estimaciones agrupadas de Dinamarca, Navarra (España), Portugal y Noruega, 1 de octubre de 2021-28 de marzo de 2022[a]

Las serorrespuestas a día 29 contra Ómicron BA.4/BA.5 fueron mayores para la vacuna mRNA-1273.222 que para la mRNA-1273 y similares contra el SARS-CoV-2 ancestral (D614G), y ambos cumplieron el criterio de no inferioridad. El perfil de seguridad de mRNA-1273.222 fue similar al informado anteriormente para mRNA-1273 y no se identificaron nuevos problemas de seguridad. Se necesita un seguimiento continuo de la neutralización y la eficacia de las vacunas en el mundo real a medida que surgen nuevas variantes de virus divergentes [14].

En conclusión, la vacuna bivalente contra el SARS-CoV-2 que incluye las variantes Ómicron BA.4 y BA.5 demostró ser una estrategia prometedora para aumentar la inmunogenicidad y mantener un perfil de seguridad aceptable. Estudios adicionales a largo plazo ayudarán a determinar la durabilidad de la respuesta inmunológica y la efectividad clínica continua de estas formulaciones de vacunas.

En un estudio de casos y controles / test negativo en EE.UU en 2024, la administración de una dosis de refuerzo actualizada de la vacuna contra XBB.1.5 proporcionó una mayor protección frente a las hospitalizaciones y visitas a urgencias en relación a COVID-19 en adultos inmunocompetentes, durante este periodo de co-circulación de varios linajes de Ómicron[15].

4.2 | Durabilidad anticuerpos IgG

Hay diversos estudio donde se observa una mejoría significativa de la durabilidad de los anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 tras la vacunación con dosis de refuerzo con ARNm . Por ejemplo, en un estudio se observó que la respuesta de IgG contra la proteína S-RBD se mantuvo más alta durante un período más prolongado en los individuos que recibieron mRNA-1273 en comparación con aquellos que recibieron BNT162b2[16]. Esto sugiere que la vacuna mRNA-1273 puede ofrecer una protección más duradera contra el SARS-CoV-2. La comparación directa entre las dos vacunas mostró que mRNA-1273 no solo generó niveles iniciales más altos de IgG, sino que también mantuvo estos niveles por más tiempo.

En resumen, ambas vacunas bivalentes han demostrado proporcionar una protección sustancial contra las hospitalizaciones y visitas ambulatorias relacionadas con COVID-19. La vacuna mRNA-1273.222 (Moderna Bivalente, Original/Ómicron BA.4/BA.5) proporcionó una mayor protección contra hospitalizaciones y visitas ambulatorias en comparación con la vacuna BNT162b2 bivalente (Pfizer-BioNTech Bivalente, Original/Ómicron BA.4/BA.5) durante un período de predominio de la transmisión de ómicron BA.4/BA.5.

En un estudio en Quebec publicado en 2023, se evaluó la capacidad de los anticuerpos plasmáticos para reconocer y neutralizar la variante original y la subvariante Ómicron BQ.1.1 S cuatro semanas (W4-Va3) y cuatro meses (M4-Va3) después de la tercera dosis y cuatro semanas después de la cuarta dosis (W4-Va4) de vacunas de ARNm. Algunos donantes se infectaron antes o justo después de su tercera dosis de vacuna antes de mayo de 2022, cuando las variantes BA.1 y BA.2 eran las cepas predominantes en circulación en Quebec. Los otros donantes se infectaron más tarde, antes de su cuarta dosis y después de mayo de 2022, cuando las variantes BA.4/5 y luego BQ.1.1 reemplazaron a la variante BA.2 como las principales cepas en circulación. Para probar si la infección con una subvariante específica de Ómicron, así como el intervalo entre la infección y la vacunación impactaron la respuesta humoral, dividieron la cohorte en tres grupos: individuos con anti-N negativo en W4-Va3 y que no han sido infectados entre la tercera y cuarta dosis de la vacuna; individuos seropositivos en W4-Va3 o que han sido infectados entre W4-Va3 y M4-Va3; e individuos que han sido infectados entre M4-Va3 y W4-Va. No se observaron diferencias significativas en la capacidad de reconocimiento y neutralización de la espícula entre los donantes (Figura 2). Ambos grupos tuvieron mejores respuestas humorales que los donantes con anti-N negativo. También se observó que los donantes recientemente infectados tenían niveles más altos de anticuerpos neutralizantes que los donantes infectados previamente, aunque no se vieron diferencias significativas[17].

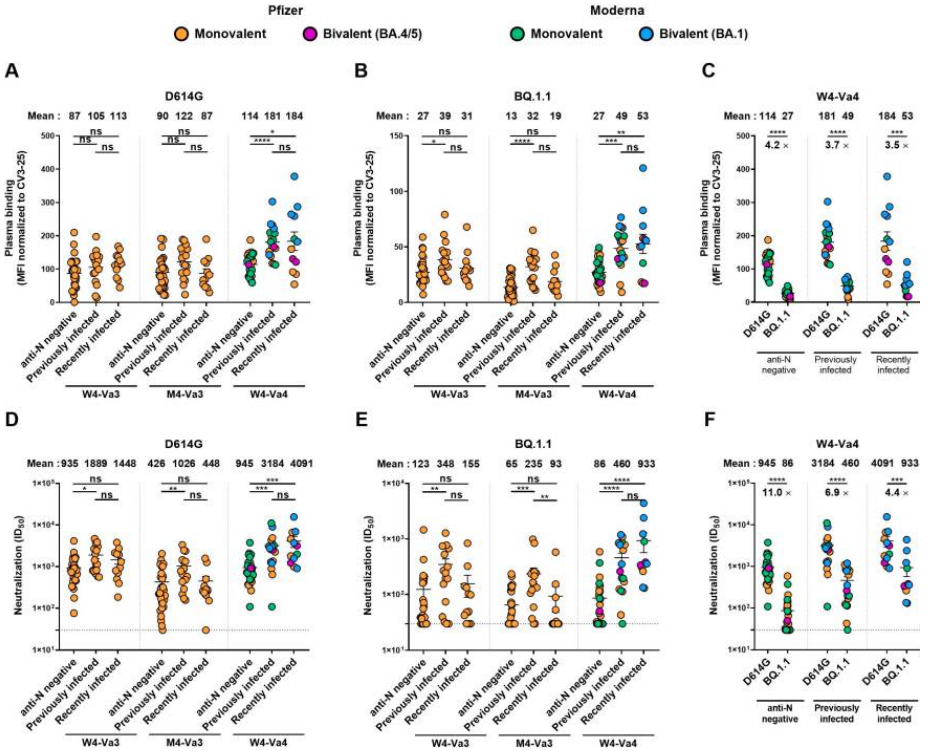


Figura 2: Reconocimiento y neutralización de los picos D614G y BQ.1.1 en individuos anti-N negativos, previamente infectados o recientemente infectados. (A-C) Se transfectaron células 293T con la espícula de D614G o BQ.1.1 de longitud completa, se tiñeron con el anticuerpo monoclonal CV3-25 o con plasma de individuos vacunados y se analizaron por citometría de flujo. Los valores representan la MFI normalizada por la unión del anticuerpo monoclonal CV3-25. (D–F) La actividad de neutralización se midió incubando pseudovirus que portaban las glucoproteínas S del SARS-CoV-2, con diluciones seriadas de plasma durante 1 hora a 37°C antes de infectar células 293T-ACE2. Los valores de dilución sérica inhibidora media máxima de neutralización (ID50) se determinaron utilizando una regresión no lineal normalizada con el software GraphPad Prism. Los donantes se separaron en tres grupos diferentes: grupo negativo para anti-N, grupo previamente infectado o grupo recientemente infectado. Los individuos vacunados con Pfizer monovalente, Moderna monovalente, Pfizer bivalente (BA.4/5) o Moderna bivalente (BA.1) como cuarta dosis están representados por puntos naranjas, verdes, morados y azules, respectivamente. Se representan los límites de detección. Las barras de error indican las medias ± SEM (p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; **** p < 0,0001; ns, no significativo).*

Estos resultados indican que la inmunidad híbrida, generada por la vacunación y una infección reciente, induce respuestas humorales más elevadas que la vacunación por sí sola. Esto sugiere que hay que dedicar más esfuerzos a mejorar las vacunas contra las nuevas variantes del SARS-CoV-2. Queda por determinar si podrían obtenerse respuestas inmunitarias comparables a las observadas con infecciones irruptivas con nuevas formulaciones vacunales.

4.3 | Pacientes inmunocomprometidos (IC)

Con respecto a pacientes inmunocomprometidos (cáncer, enfermedades autoinmunes y trasplantes de órgano sólido), según un metaanálisis donde se evalúa infección sintomática por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, infección grave por SARS-COV-2, hospitalización y muerte por SARS-CoV-2, vacunar a personas con IC en EE. UU. con mRNA-1273 en lugar de BNT162b2 evitaría 14 y 15 hospitalizaciones y muertes adicionales por cada 100.000 personas, respectivamente[18].

Debido a las limitaciones del tamaño de la muestra, la eficacia relativa de las vacunas de ARNm COVID-19 en poblaciones de IC no puede estudiarse en ensayos aleatorizados. Basándose en estudios no aleatorizados, la certeza de la evidencia entre las comparaciones fue de tipo 3 (baja) y 4 (muy baja), lo que refleja sesgos potenciales en los estudios observacionales.

La condición médica subyacente y el uso de ciertos inmunosupresores pueden afectar sustancialmente las respuestas inmunitarias a la vacunación entre los individuos inmunocomprometidos.

Como tal, las agencias regulatorias han recomendado ampliar la pauta de vacunación primaria para incluir 3 dosis, así como la administración de dosis de refuerzo, las cuales han demostrado aumentar la respuesta humoral y/o celular en ciertos individuos inmunocomprometidos con respuestas inmunitarias inicialmente pobres. Comprender los desafíos actuales y las posibles limitaciones de la vacunación contra COVID-19 en este grupo es esencial y puede fundamentar no solo las decisiones sobre incluir dosis adicionales de vacunas, sino también las recomendaciones para estrategias preventivas no farmacéuticas, así como enfoques profilácticos. Invertir en formas de optimizar la protección para estos individuos puede afectar significativamente el curso de esta pandemia, ya que las infecciones prolongadas pueden dar lugar a variantes del SARS-CoV-2 preocupantes con mayor potencial para escapar de la protección mediada por la vacuna y la inmunidad natural. Además, a medida que el COVID-19 potencialmente transita de una pandemia a una enfermedad endémica, el establecimiento de medidas de atención médica efectivas sigue siendo una prioridad de salud pública para proteger a los individuos inmunocomprometidos de una amenaza infecciosa persistente.

4.4 | Conclusiones

1. **Vacunación y Morbilidad:** La vacunación con las vacunas mRNA-1273 y BNT162b2 ha mostrado reducir significativamente la incidencia de COVID-19 sintomático, grave y el número de hospitalizaciones en diversas poblaciones. Los estudios han indicado que las personas vacunadas tienen menos probabilidades de desarrollar síntomas graves que requieran hospitalización en comparación con las no vacunadas.
2. **Vacunación y Mortalidad:** La efectividad de las vacunas en prevenir la mortalidad relacionada con COVID-19 ha sido alta. Los datos sugieren que tanto mRNA-1273 como BNT162b2 ofrecen una fuerte protección contra la muerte, incluso en el contexto de variantes como Delta y Ómicron.
3. **Impacto en la Carga de Enfermedad:** La reducción en la morbilidad y mortalidad gracias a la vacunación ha tenido un impacto significativo en la disminución de la carga de enfermedad en términos de hospitalizaciones y muertes evitadas. Esto ha sido especialmente notable en poblaciones vulnerables como los pacientes mayores y aquellos con comorbilidades.
4. **Efectividad de la Dosis de Refuerzo:** Las dosis de refuerzo y las actualizaciones de las vacunas han demostrado restaurar y mejorar la efectividad de la vacuna contra las variantes

emergentes del SARS-CoV-2. Los estudios han mostrado una reducción adicional en las tasas de infección y enfermedad grave con la administración de una tercera dosis. Son esenciales para mantener altos niveles de protección, especialmente contra variantes nuevas y emergentes.

5. **Diferencias en Efectividad entre Vacunas:** Ambas vacunas son altamente efectivas en la reducción de la mortalidad, aunque existen estudios que reportan una ligera superioridad de la vacuna mRNA-1273 frente a BNT162b2 en términos de protección. Esta diferencia de efectividad entre vacunas puede explicarse por diferentes razones. Por ejemplo, la dosis de ARNm es mayor en la mRNA-1273 en comparación con la BNT162b2 (100 µg vs. 30 µg), lo que podría conducir a una respuesta inmune más fuerte y duradera. También el intervalo entre las dosis es diferente (4 semanas para mRNA-1273 y 3 semanas para BNT162b2), lo que podría influir en la duración y la robustez de la respuesta inmune. Las diferencias en la formulación y el manejo de las vacunas también pueden contribuir a las diferencias observadas en la efectividad, así como las diferencias en la composición de las nanopartículas (LNP) de las vacunas. La durabilidad mejorada de los anticuerpos IgG con la vacuna mRNA-1273 tiene importantes implicaciones clínicas, especialmente para poblaciones de alto riesgo y en el contexto de la aparición de nuevas variantes del virus. Una protección prolongada puede contribuir significativamente a la contención de la pandemia y a la reducción de casos graves de COVID-19.

6. Aunque los profesionales de la salud y los responsables de políticas en salud pública han priorizado la vacunación contra COVID-19 con un régimen de 3 dosis entre la población **inmunocomprometida,** aún es necesario garantizar que estos pacientes se mantengan al día con las recomendaciones para dosis adicionales, incluidas las vacunas bivalentes y vacunas monovalentes actualizadas a nuevas variantes como la XBB.1.5 o la JN.1. De cara al futuro, las consideraciones para el subgrupo de poblaciones inmunocomprometidas deben seguir siendo una prioridad para proteger a este grupo de enfermedades graves.

7. **La implementación de programas de vacunación** ha demostrado ser una estrategia efectiva para disminuir la carga de enfermedad en la población general y en grupos de alto riesgo. Estos hallazgos subrayan la importancia continua de las campañas de vacunación y las dosis de refuerzo en la lucha contra la pandemia de COVID-19.

8. **Aunque los informes de efectividad** de la vacuna son esenciales para evaluar las políticas sobre la vacunación contra el SARS-CoV-2, varios factores pueden afectar nuestra interpretación de los resultados: la disminución de anticuerpos, las variantes virales predominantes en el momento del estudio y la prevalencia de la enfermedad COVID-19 en la población. Estos factores deben considerarse para comprender mejor cómo las vacunas pueden mejorar la prevención de enfermedades entre la población.

4.5 | **Bibliografía**

1. The WHO European Respiratory Surveillance Network, Jan 2024 **MedRxiv.** doi: https://doi.org/10.1101/2024.01.12.24301206.
2. Dickerman et al; Comparative Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in U.S. Veterans; N Engl J Med 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2115463
3. Mayr FB, Talisa VB, Shaikh OS, Omer SB, Butt AA, Yende S. Comparative COVID-19 Vaccine Effectiveness Over Time in Veterans. Open Forum Infect Dis. 2022 Jun 24;9(7):ofac311. doi: 10.1093/ofid/ofac311. PMCID: PMC9278190
4. Kavikondala et al; Comparative Effectiveness of mRNA-1273 and BNT162b2 COVID-19 Vaccines Among Older Adults: Systematic Literature Review and Meta-Analysis Using the GRADE Framework; Infect Dis Ther 2024; https://doi.org/10.1007/s40121-024-00936-z
5. Dickerman et al; Comparative effectiveness of third doses of mRNA-based COVID-19 vaccines in US veterans; Nat Microbiol 2023; https://doi.org/10.1038/s41564-022-01272-z
6. Kelly et al; Comparative mRNA booster effectiveness against death or hospitalization with COVID-19 pneumonia across at-risk US Veteran populations; Nat Com 2023; https://doi.org/10.1038/s41467-023-38503-8
7. Butt et al; Relative Vaccine Effectiveness of a Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Messenger RNA Vaccine Booster Dose Against the Omicron Variant; Clin Infect Dis, 2022; https://doi.org/10.1093/cid/ciac328
8. Kopel et al; Comparative Effectiveness of Bivalent (Original/Omicron BA.4/BA.5) COVID-19 Vaccines in Adults; Vaccines 2023; https://doi.org/10.3390/vaccines11111711
9. Mateo-Urdiales et al; Relative effectiveness of monovalent and bivalent mRNA boosters in preventing severe COVID-19 due to omicron BA.5 infection up to 4 months post- administration in people aged 60 years or older in Italy: a retrospective matched cohort study; Lancet Infect. Dis. 2023; https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00374-2
10. Andersson et al; Comparative effectiveness of bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA booster vaccines among adults aged ≥50 years in Nordic countries: nationwide cohort study; BMJ 2023; http://dx.doi.org/10.1136/ bmj-2022-075286.
11. Monge et al.; Effectiveness of mRNA vaccine boosters against infection with the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant in Spain: a nationwide cohort study; Lancet Infect Dis 2022; https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00292-4.
12. Arbel et al; Effectiveness of a bivalent mRNA vaccine booster dose to prevent severe COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study; Lancet Infect Dis, 2023; https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00122-6.
13. Sentis et al; Estimation of COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalisation in individuals aged ≥ 65 years using electronic health registries; a pilot study in four EU/EEA countries; Eurosurveillance 2022; https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.30.2200551.
14. Chalkias et al.; Original SARS-CoV-2 monovalent and Omicron BA.4/BA.5 bivalent COVID-19 mRNA vaccines: phase 2/3 trial interim results; Nat Med 2023; https://doi.org/10.1038/s41591-023-02517-y.
15. DeCuir J, Payne AB, Self WH, Rowley EAK, Dascomb K, DeSilva MB, Irving SA, Grannis SJ, Ong TC, Klein NP, Weber ZA, Reese SE, Ball SW, Barron MA, Naleway AL, Dixon BE, Essien I, Bride D, Natarajan K, Fireman B, Shah AB, Okwuazi E, Wiegand R, Zhu Y, Lauring AS, Martin ET, Gaglani M, Peltan ID, Brown SM, Ginde AA, Mohr NM, Gibbs KW, Hager DN, Prekker M, Mohamed A, Srinivasan V, Steingrub JS, Khan A, Busse LW, Duggal A, Wilson JG, Chang SY, Mallow C, Kwon JH, Exline MC, Columbus C, Vaughn IA, Safdar B, Mosier JM, Harris ES, Casey JD, Chappell JD, Grijalva CG, Swan SA, Johnson C, Lewis NM, Ellington S, Adams K, Tenforde MW, Paden CR, Dawood FS, Fleming-Dutra KE, Surie D, Link-Gelles R; CDC COVID-19 Vaccine

Effectiveness Collaborators. Interim Effectiveness of Updated 2023-2024 (Monovalent XBB.1.5) COVID-19 Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalization Among Immunocompetent Adults Aged ≥18 Years - VISION and IVY Networks, September 2023-January 2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2024 Feb 29;73(8):180-188. doi: 10.15585/mmwr.mm7308a5. PMID: 38421945; PMCID: PMC10907041.

16. Ailsworth et al; Enhanced SARS-Cov-2 IgG durability following COVID19 mRNA booster vaccination and comparison of BNT162b2 with mRNA1273; Ann allergy Asthma Immunol, 2023; https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.10.003
17. Tauzin et al; Humoral Responses against BQ.1.1 Elicited after Breakthrough Infection and SARS-CoV-2 mRNA Vaccination; Vaccines 2023; https://doi.org/10.3390/vaccines11020242
18. Wang X, Haeussler K, Spellman A, Phillips LE, Ramiller A, Bausch-Jurken MT, Sharma P, Krivelyova A, Vats S, Van de Velde N. Comparative effectiveness of mRNA-1273 and BNT162b2 COVID-19 vaccines in immunocompromised individuals: a systematic review and meta-analysis using the GRADE framework. Front Immunol. 2023 Sep 12;14:1204831. doi: 10.3389/fimmu.2023.1204831. PMID: 37771594; PMCID: PMC10523015
19. Antinori et al.; The Burden of COVID-19 in the Immunocompromised Patient: Implications for Vaccination and Needs for the Future 2023; https://doi.org/10.1093/infdis/jiad181

5 // RECOMENDACIONES ACTUALES

5.1 | Vacunación frente a COVID-19

Como hemos ido describiendo en apartados anteriores desde el inicio de la pandemia hasta la fecha han aparecido diversas variantes, algunas con mayor riesgo para la salud pública mundial. Debido a eso a finales de 2020, la OMS empezó a caracterizar algunas de ellas como «variantes de interés» (VOI, por sus siglas en inglés) y «variantes preocupantes» (VOC, por sus siglas en ingles), con el fin de establecer prioridades en el seguimiento y la investigación a escala mundial, así como de orientar y adecuar la respuesta a la COVID-19. Se han realizado progresos considerables en el establecimiento y fortalecimiento de un sistema mundial para detectar señales de posibles VOI o VOC y evaluar rápidamente el riesgo que plantean las variantes del SARS-CoV-2 para la salud pública. La variante Ómicron sigue siendo la dominante en estos momentos, es la que presenta una mayor capacidad de escape inmune que variantes previas, incremento en transmisibilidad y menor gravedad de los casos. Se expandió rápidamente a nivel global. Actualmente predominan sus subvariantes en todo el mundo, incluyendo España. En diciembre del 2023 la OMS clasificó a JN.1 como VOI, la subvariante JN.1 desciende de la BA.2.86, o Pirola, una variante que llamó la atención del mundo durante el verano debido a que posee más de 30 cambios en sus proteínas pico. A pesar de los temores de que pudiera escapar por completo a la protección de las vacunas y provocar un maremoto de infecciones, eso nunca sucedió. JN.1 está a dos generaciones de distancia (es una nieta, por así decirlo) de BA.2.86. JN.1 tiene la mutación L455S adicional en la proteína pico en comparación con su antepasado, pero eso parece haber sido suficiente para convertirlo en un virus más rápido y en mejor forma sin embargo la OMS señala que el riesgo para la salud pública asociado es comparable al de otras subvariantes de ómicron. La subvariante JN.1 del SARS-COV2 continúa siendo predominante en la semana 40 (100%), con un predominio de la subvariante KP.3 (40% de las muestras). Es importante recordar que las medidas de prevención (mascarilla, distancia interpersonal, higiene de manos y ventilación) son eficaces para todas las variantes, incluidas las VOC [(1)].

5.2 | Vacunas COVID-19 adaptadas a nuevas variantes

El virus SARS-CoV-2 sigue circulando extensamente a nivel global y, evoluciona rápidamente debido a la acumulación de mutaciones en su genoma. Por otra parte, los estudios han demostrado una correlación entre la composición de las vacunas y la mejora de la protección frente a las cepas circulantes. Por estos motivos, la composición de las vacunas contra la COVID-19 se ha actualizado anualmente en los tres últimos años.

Las vacunas frente a COVID-19 autorizadas son efectivas para prevenir enfermedad grave, hospitalización y fallecimiento causados por las variantes dominantes en la comunidad a lo largo del tiempo. Sin embargo, la protección adquirida desciende a lo largo del tiempo a medida que surgen nuevas variantes de SARS-CoV-2 y la inmunidad va decayendo (waning). Por otro lado, los estudios han demostrado correlación entre la composición de las vacunas y la mejoría de la protección frente a las cepas de virus circulantes. Por esta razón, se ha actualizado la composición de las vacunas frente a COVID-19 en los últimos 3 años. El 26 de abril de 2024, la OMS publicó una declaración sobre la composición de las vacunas frente a COVID-19; en ella recomienda la administración de vacunas monovalentes con variante ómicron JN.1, o alguna subvariante, como antígeno. En caso de que no se dispusiera de vacunas de nueva composición se administrará cualquiera de las vacunas frente a COVID-19 autorizadas por la EMA, con el objeto de no retrasar la vacunación en espera

de vacunas con una nueva composición. El 30 de abril de 2024, la EMA publicó un documento de recomendaciones de actualización de la composición antigénica de las vacunas frente a COVID-19 para la próxima temporada 2024-2025, que se actualizó el 19 de julio, recomendando que las vacunas a administrar en la próxima temporada sean monovalentes frente a la subvariante JN.1 de la cepa ómicron o cualquiera de sus subvariantes, como KP.2.
Sin embargo, tanto la OMS como la EMA especifican que, si no se dispone de vacunas con esta nueva composición, se administrará cualquiera de las vacunas autorizadas. [2,3]

5.3 | Recomendaciones oficiales de vacunación:

El 18 de diciembre de 2020 la Comisión de Salud Pública aprobó la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. En ella se recogían los criterios de priorización, los grupos de población por orden de priorización y los aspectos que deberían considerarse para que la vacunación se realizase de la mejor manera posible en función de la disponibilidad de vacunas; desde esa fecha hasta la actualidad se sigue vacunado frente a COVID-19.

Recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 en la temporada 2024-2025 en España

El objetivo actual de la vacunación frente a COVID-19 es reforzar la protección de las personas más vulnerables y del personal sanitario y sociosanitario para reducir la morbimortalidad por el virus SARS-CoV-2 y el impacto de esta enfermedad sobre la capacidad de la atención sanitaria y sociosanitaria.

Después del descenso del número de casos que se produjo tras el verano del año 2023, la incidencia de infecciones y de hospitalizaciones por COVID-19 ha presentado una tendencia estable con fluctuaciones. Ha habido dos picos máximos de incidencia en atención primaria el primero de 131,5 casos por 100.000 habitantes en la semana 51 de 2023 y el segundo de 170,0 casos por 100.00 en la semana 26 de 2024. La tasa de hospitalización presentó igualmente dos picos, el primero en la semana 1 de 2024 (5,1 casos por 100.000 habitantes) y el segundo en la semana 26 (5,0 casos por 100.000 habitantes). El 74% de las hospitalizaciones se producen en población de 70 y más años [4].

Teniendo en cuenta que la efectividad por vacunación y/o por infección previa desciende a lo largo del tiempo, y que los virus respiratorios suelen circular más y causar patología durante el otoño y el invierno, se recomienda la vacunación frente a COVID-19 con las nuevas vacunas adaptadas, salvo circunstancias particulares.

Para la campaña de vacunación 2024-2025 en España sólo se dispone de COMIRNATY Omicron JN.1 30µg (Vacuna COVID-19 ARNm, Pfizer-BioNTech) [8]. En las personas que tienen contraindicadas las vacunas de ARNm frente a COVID-19 se podrán administrar las vacunas de proteínas disponibles. Se recomienda la vacunación durante la temporada de otoño-invierno (2024-2025) a los grupos de población diana que se especifican a continuación:

A. Por el mayor riesgo de complicaciones o cuadros graves en caso de padecer estas infecciones:

1. Personas de 60 años o más.

2. Personas de 5 años o más internas en centros de discapacidad y residencias de mayores, así como otras personas institucionalizadas de manera prolongada y residentes en instituciones cerradas.

3. Personas a partir de 12 años de edad con las siguientes condiciones de riesgo:

- diabetes mellitus y síndrome de Cushing
- obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥40 en adultos, ≥35 en adolescentes o ≥3 DS en la infancia)
- enfermedades crónicas cardiovasculares, neurológicas o respiratorias, incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma
- enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico
- hemoglobinopatías y anemias o hemofilia, otros trastornos de la coagulación y trastornos hemorrágicos crónicos, así como receptores de hemoderivados y transfusiones múltiples
- asplenia o disfunción esplénica grave
- enfermedad hepática crónica, incluyendo alcoholismo crónico
- enfermedades neuromusculares graves
- inmunosupresión (incluyendo las inmunodeficiencias primarias y la originada por la infección por VIH o por fármacos, así como en los receptores de trasplantes1 y déficit de complemento)
- cáncer y hemopatías malignas
- enfermedad inflamatoria crónica
- trastornos y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva: síndrome de Down, demencias y otras.

4. Embarazadas en cualquier trimestre de gestación y mujeres durante el puerperio (hasta los 6 meses tras el parto y que no se hayan vacunado durante el embarazo).

5. Personas convivientes con aquellas que tienen alto grado de inmunosupresión: en general se refiere a aquellas con trasplante de progenitores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido, insuficiencia renal crónica, infección por VIH con bajo recuento de CD4 (<200 cel/µl), algunas inmunodeficiencias primarias y sometidas a ciertas terapias inmunosupresoras. También se podrán incluir convivientes de personas mayores y con otras enfermedades de mayor riesgo, definidos en los subapartados 1 y 3.

B. Para reducir el impacto y el mantenimiento de servicios críticos y esenciales a la comunidad:

1. Personal de centros y establecimientos sanitarios y sociosanitarios públicos y privados (tanto sanitarios como no sanitarios).
2. Personas que trabajan en servicios públicos esenciales, con especial énfasis en los siguientes subgrupos:

- Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, con dependencia nacional, autonómica o local, así como las Fuerzas Armadas.
- Bomberos.
- Servicios de protección civil.

La vacunación frente a COVID-19 en la población diana se recomienda independientemente del número de dosis recibidas con anterioridad (incluso ninguna dosis previa). Se respetará un intervalo de al menos 3 meses desde la última dosis administrada o desde la última infección. Se priorizará la vacunación en residencias de mayores y otros centros de atención a la discapacidad y la población de 80 y más años. Por la importancia estratégica que juega el personal sanitario y sociosanitario, también podrá priorizarse su vacunación [3].

En las últimas campañas se recomienda la administración conjunta de las vacunas frente a COVID-19 y gripe [6,7]. Además, estas vacunas se podrán administrar también simultáneamente con otras. Las publicaciones disponibles muestran que no se ha observado una diferencia en las respuestas inmunes de ambas vacunas tras su administración conjunta o por separado ni en su efectividad. Respecto al perfil de seguridad, tampoco se han observado diferencias significativas en cuanto a la reactogenicidad local y sistémica [6,7]. Se podrá aprovechar cualquier visita al centro sanitario o contacto con los servicios de prevención de riesgos laborales para valorar el estado de vacunación y, si es factible, completarla, siguiendo las recomendaciones acordadas en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida, en función de los antecedentes de vacunación, la edad y la actividad laboral y las conductas y prácticas de riesgo. En la población adulta mayor se hará especial hincapié en la revisión de la vacunación frente a tétanos, difteria, enfermedad neumocócica invasora y herpes zóster.

En estos momentos, considerando la situación epidemiológica y la inmunidad adquirida por la población, no se justifica la vacunación frente a COVID-19 en personas no incluidas en los grupos diana descritos anteriormente. Se podrá priorizar la vacunación de mujeres embarazadas, personas en residencias de mayores y otros centros de atención a la discapacidad, población de 80 y más años. Por la importancia estratégica que juega el personal sanitario y sociosanitario, también podrá priorizarse su vacunación. La vacunación estará disponible hasta que finalice la temporada. Se podrá vacunar frente a COVID-19 fuera de campaña de vacunación a las personas que lo soliciten tras valoración individualizada. En todos estos casos se deberá tener en cuenta el intervalo con dosis previas o infección (al menos 3 meses).

Los objetivos para la vacunación frente a COVID-19 temporada 2024-2025 son alcanzar o superar coberturas de vacunación del 75% en mayores y en el personal sanitario y sociosanitario, así como superar el 60% en embarazadas y en personas con condiciones de riesgo [3].

Personas con inmunosupresión [5]

En personas con inmunosupresión grave se puede requerir la administración de una dosis más de vacuna frente a COVID-19. Personas con alto grado de inmunosupresión: en general se refiere a trasplantados de progenitores hematopoyéticos, trasplantados de órgano sólido, fallo renal crónico, infección por VIH con bajo recuento de CD4 (<200 cel/ml), algunas inmunodeficiencias primarias y aquellas sometidos a ciertas terapias inmunosupresoras. Esta dosis se administrará al menos 3 meses después, excepto en casos que estén a punto de recibir o aumentar la intensidad de un tratamiento inmunosupresor y, por lo tanto, se obtendría una mejor respuesta si se vacunaran antes de que comenzara el tratamiento. En estos casos inusuales se podría reducir el intervalo a 3 semanas.

Algunos tratamientos inmunosupresores en los que se recomienda la administración de una dosis adicional de vacuna frente a COVID-19. Personas que reciban o hayan recibido en los 3 meses anteriores tratamiento para una enfermedad autoinmune como:

- inhibidores de JAK o moduladores inmunitarios biológicos, incluidas terapias dirigidas a células B (también rituximab, pero en este caso el receptor se consideraría inmunosuprimido durante un periodo de 6 meses),
- moduladores de la coestimulación de células T,
- inhibidores monoclonales del factor de necrosis tumoral (TNF),
- receptores solubles de TNF,
- inhibidores del receptor de IL-6,

- inhibidores de la IL-17, inhibidores de la IL 12/23,
- inhibidores de la IL 23.

Los que reciban o hubieran recibido:

- corticosteroides a dosis altas (equivalentes a ≥20 mg de prednisona o prednisolona al día o equivalentes a ≥1 mg/kg/día en población infantil) durante más de 10 días en el mes anterior a la vacunación.
- corticosteroides a dosis moderadas a largo plazo (equivalentes a ≥10 mg de prednisona o prednisolona al día ≥0,5 mg/kg/día en población infantil durante más de 4 semanas) en los 3 meses anteriores a la vacunación.
- fármacos inmunomoduladores orales no biológicos, como metotrexato >20 mg por semana (oral y subcutáneo), azatioprina >3,0 mg/kg/día; 6-mercaptopurina >1,5 mg/kg/día, micofenolato >1 g/día en los 3 meses anteriores a la vacunación.
- ciertos tratamientos combinados a dosis individuales inferiores a las anteriores, incluidos los que reciben ≥7,5 mg de prednisolona al día en combinación con otros inmunosupresores (distintos de hidroxicloroquina o sulfasalazina) y los que reciben metotrexato (cualquier dosis) con leflunomida, o cualquier dosis en población infantil, en los 3 meses anteriores a la vacunación.
- altas dosis de esteroides (equivalentes a >40 mg de prednisona o prednisolona al día o
- equivalentes a >2 mg/kg/día en población infantil) durante más de una semana por cualquier motivo en el mes previo a la vacunación.

5.4 | Conclusiones

1. La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2 sigue suponiendo un importante problema de salud, tanto por la mortalidad que provoca directa o indirectamente, como por las complicaciones que ocasiona y los costes económicos y sociales que origina.
2. Tal y como indica la OMS, la mayoría de los infectados por el virus experimentarán una enfermedad respiratoria de leve a moderada y se recuperarán sin requerir tratamiento especial. Sin embargo, algunas enfermarán gravemente y requerirán atención médica. Entre la población de mayor riesgo de padecer enfermedad grave por COVID-19 se encuentran las personas mayores, las que padecen comorbilidades o las que tienen inmunosupresión.
3. El desarrollo de las vacunas COVID-19 ha sido todo un hito. La velocidad en el desarrollo y fabricación, la eficacia y seguridad y los procedimientos innovadores y nuevas plataformas tecnológicas utilizadas han supuesto un gran logro de la comunidad científica, administraciones reguladoras e industria farmacéutica (colaboración público-privada).
4. Es importante contar con vacunas que puedan satisfacer las necesidades actuales y futuras.
5. Los virus SARS-CoV-2 sigue circulando y, como ocurre con otros virus ARN, son propensos a una rápida evolución debido a la acumulación de mutaciones en su genoma.
6. Las vacunas frente a COVID-19 autorizadas son efectivas para prevenir enfermedad grave, hospitalización y fallecimiento causados por las variantes dominantes en la comunidad a

lo largo del tiempo. Sin embargo, la protección adquirida desciende a lo largo del tiempo a medida que surgen nuevas variantes de SARS-CoV-2 y la inmunidad va decayendo.

7. Los estudios han demostrado correlación entre la composición de las vacunas y la mejoría de la protección frente a las cepas de virus circulantes. Por esta razón, se va actualizando la composición de las vacunas cada año.
8. Con la elaboración de este documento queremos contribuir a mejorar las coberturas de vacunación en la población diana (personas de 60 o más años, residencias de mayores, personas con condiciones de riesgo, etc.)
9. Es importante aprovechar cualquier visita al centro sanitario o contacto con los servicios de prevención de riesgos laborales para valorar el estado de vacunación y, si es factible, completarla.

5.5 | **Bibliografía**

1. Actualizaciones de la situación de las variantes de SARS-CoV-2 en España. Última actualización publicada: Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España.
2. EMA. EMA confirms its recommendation to update the antigenic composition of authorized COVID-19 vaccines for 2024-2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-confirms-its-recommendation-update-antigenic-composition-authorised-covid-19-vaccines-2024-2025_en.pdf
3. Actualización recomendaciones de vacunación estacional 2024-2025, Recomendaciones de vacunación frente a gripe y COVID-19 en la temporada 2024-2025 en España. Revisado por la Comisión de Salud Pública el 6 de septiembre de 2024. Elaborado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, 28 agosto 2024.
4. ISCIII. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia en Salud Pública-RENAVE. Enfermedades transmisibles, temporada de gripe 2023-2024.
5. UK.GOV. The Green Book Chapter 14a. COVID-19 - SARS-CoV-2, 20 Febrero 2024. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1182341/Greenb ook-chapter-14a-4September2023.pdf
6. Wagenhäuser I, Reusch J, Gabel A, et al ,Immunogenicity and safety of coadministration of COVID-19 and influenza vaccination. European Respiratory Journal Jan 2023, 61 (1) 2201390; DOI: 10.1183/13993003.01390-2022
7. COVID Xie Z, Hamadi HY, Mainous AG, Hong YR. Association of dual COVID-19 and seasonal influenza vaccination with COVID-19 infection and disease severity. Vaccine. 2023 Jan 23;41(4):875-878. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.12.043. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36567142; PMCID: PMC9786535.
8. Ficha técnica de Comirnaty: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/1201528001/P_1201528001.pdf ook-chapter-14a-4September2023.pdf

Sociedad Española
de Geriatría y Gerontología

Beca Independiente

moderna®

C/ Príncipe de Vergara, 57 - Esc. Dcha. 1ºB · 28006 Madrid · Tel.: +34 91 411 17 07 · segg@segg.es · www.segg.es