



Comité
Asesor de
Vacunas

MANUAL DE VACUNAS EN LÍNEA DE LA AEP

Publicado en *Comité Asesor de Vacunas de la AEP* (<https://vacunasaep.org>)

22. Encefalitis centroeuropea

SECCIÓN IV. Vacunas de la A a la Z

Actualizado en octubre de 2020

Capítulo 22 - Encefalitis Centroeuropea

1. [Puntos clave](#)
2. [Introducción](#)
3. [Epidemiología de la enfermedad](#)
4. [Tipos de vacunas, composición y presentación](#)
5. [Inmunogenicidad, eficacia y efectividad](#)
6. [Vías de administración](#)
7. [Indicaciones y esquemas de vacunación](#)
8. [Administración con otras vacunas y otros productos](#)
9. [Efectos adversos](#)
10. [Precauciones y contraindicaciones](#)
11. [Observaciones](#)
12. [Bibliografía](#)
13. [Enlaces de interés](#)
14. [Historial de actualizaciones](#)

15. Tablas incluidas en el capítulo:

Tabla 22.1. [Composición de las vacunas frente a la encefalitis transmitida por garrapatas](#)

Tabla 22.2. [Esquema de vacunación frente a la encefalitis transmitida por garrapatas o encefalitis centroeuropea](#)

Figura 22.1. [Distribución de casos confirmados de encefalitis centroeuropea en la UE/AEE, 2018.](#)

Sugerencia para la citación: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Encefalitis centroeuropea. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; oct/2020. [consultado el dd/mmm/aaaa]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-22>



1. Puntos clave

- La vacuna frente a la encefalitis centroeuropea está constituida por virus inactivados y se recomienda a las personas residentes en áreas endémicas, trabajadores de alto riesgo y viajeros a zonas forestales o rurales del centro y noreste de Europa.
- Las vacunas disponibles en los centros de vacunación internacional se adquieren a través de medicamentos extranjeros, y son Encepur, TicoVac y FSME-IMMUN.
- La pauta habitual consiste en la aplicación de tres dosis, vía intramuscular, con 4-12 semanas de intervalo entre la primera y la segunda dosis, la tercera dosis a los 6-15 meses después de la segunda y una dosis de recuerdo a los tres años en la pauta convencional para Encepur y TicoVac o FSME-IMMUN y en la pauta acelerada, 12-18 meses para Encepur y 3 años para TicoVac o FSME-IMMUN.
- Se recomienda administrar la segunda dosis, al menos, 2 semanas antes de la posible exposición.
- Contraindicada en casos de hipersensibilidad grave a la dosis anterior y en menores de un año de edad.
- Esta vacuna tiene buena tolerabilidad, con efectos locales ocasionalmente. Raramente produce fiebre.
- Evitar las garrapatas y si muerden o se adhieren, deben ser extraídas inmediatamente y de forma adecuada..



2. Introducción

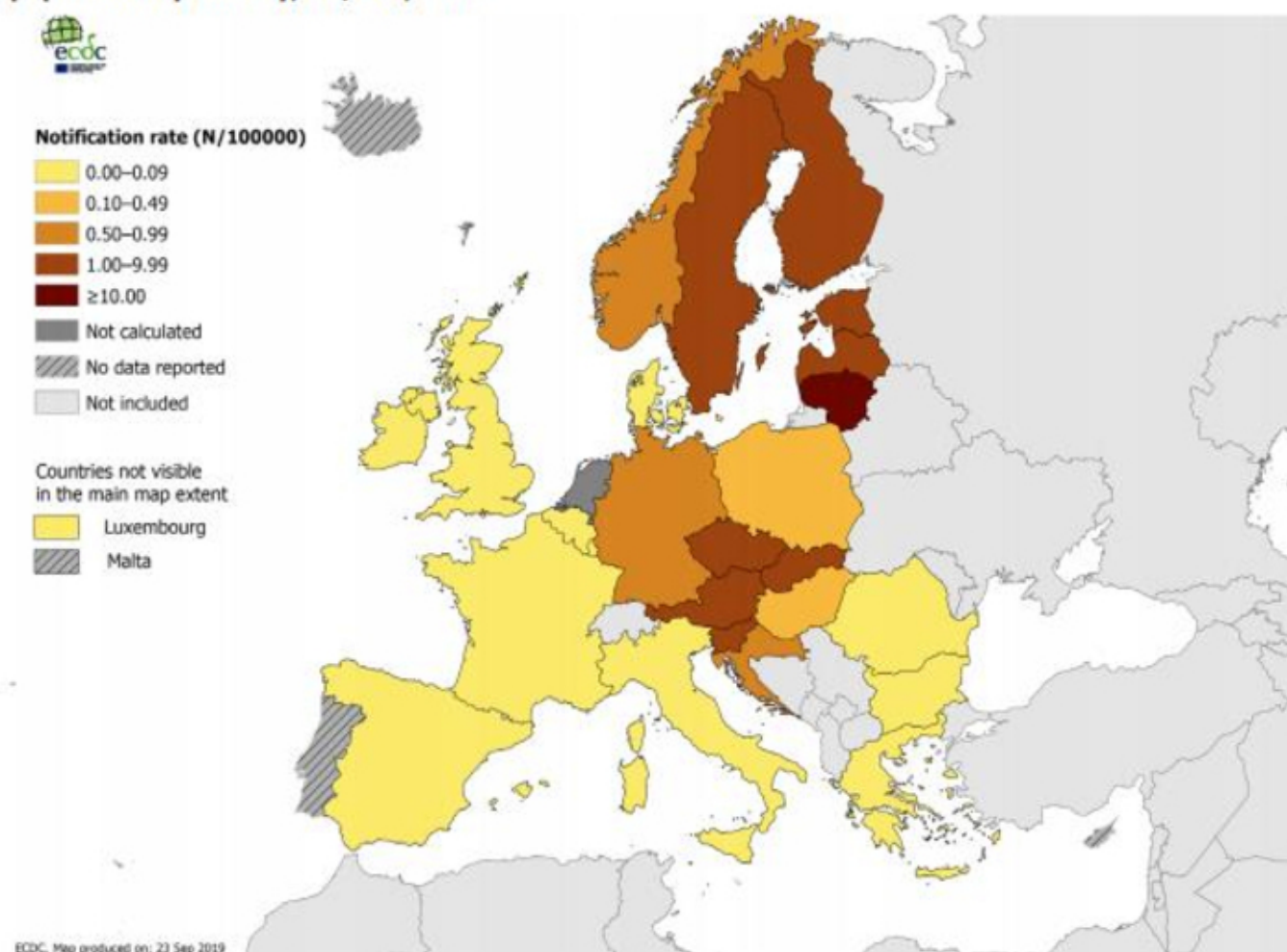
La encefalitis centroeuropea o encefalitis transmitida por garrapatas (ETG) también conocida por su acrónimo inglés TBE (*Thick-Borne Encephalitis*) es una infección causada por un Arbovirus y que es transmitida por una garrapata (*Ixodes ricinus*) infectada. En los últimos 30 años se ha incrementado significativamente el número de casos comunicados de esta enfermedad, así como su área de distribución geográfica en Europa central, países nórdicos y Europa del este. El origen de este aumento probablemente sea multifactorial: cambio climático, adaptación al medio de las garrapatas, aumento de la actividad humana en las zonas afectadas, etc.

Clínicamente, la ETG es una enfermedad de carácter estacional y causa meningoencefalitis aguda con o sin mielitis. La morbilidad depende de la edad, y es más alta en adultos, de los cuales la mitad desarrolla encefalitis. El diagnóstico serológico mediante detección IgM por ELISA suele ser sencillo. No existe un tratamiento específico para la enfermedad y la inmunización es la principal medida preventiva.

Los datos europeos publicados en 2019 se refieren a 2018, año en el que se confirmaron más de 3000 casos, cuya distribución se muestran en la [figura 22.1](#).

Figura 22.1. Distribución de casos confirmados de encefalitis centroeuropea en la UE/AEE, 2018.

Figure 1. Distribution of confirmed tick-borne encephalitis case notification rate per 100 000 population by country, EU/EEA, 2018



Fuente: ECDC. Surveillance Report. Annual Epidemiological Report for 2018. Tick-borne encephalitis. Datos de Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Croacia, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Noruega, Polonia, Reino Unido, República Checa, Rumania y Suecia.

Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tick-borne-encephalitis-annual-epidemiological-report-2018>



3. Epidemiología de la enfermedad

La enfermedad está causada por un Flavivirus, virus ARN monocatenario de la familia *Flaviviridae*, del que se conocen tres subtipos, cada uno de ellos con una ecología, cuadro clínico y distribución

geográfica propias: europeo, extremo oriente (encefalitis primaveroestival rusa) y siberiano. El subtipo europeo se extiende por grandes zonas de Europa, especialmente Austria, norte de Suiza, sur de Alemania, Eslovaquia, Finlandia, Suecia, Noruega, países bálticos (Estonia, Letonia y Lituania), Hungría, Polonia y República Checa. El subtipo extremo oriente se distribuye por la zona más oriental de Rusia hasta China y Japón, y el subtipo siberiano desde el norte de Europa hasta Siberia.

La Organización Mundial de la Salud considera la ETG como la enfermedad de mayor trascendencia en Europa entre las transmitidas por garrapatas y, por otra parte, se ha convertido en un problema de salud pública internacional debido al incremento de viajeros a zonas de riesgo.

La enfermedad es estacional: la mayoría de los casos ocurren entre abril y noviembre. El mayor riesgo se encuentra en áreas boscosas (en general por debajo de 1400 metros de altitud) de las zonas endémicas. La transmisión tiene lugar a través de la mordedura de la garrapata infectada del género *Ixodes* o, más raramente, por ingestión de leche no pasteurizada procedente de animales de granja (cabras, vacas y ovejas). No se ha descrito transmisión directa de persona a persona.

El periodo de incubación promedio es de 7 días (rango 2-28). Esta enfermedad tiene un curso bifásico, con sintomatología inicial similar a la gripe, de 2-8 días de duración, seguido de un periodo libre de síntomas que puede durar entre 1 y 3 semanas. Solo alrededor de un tercio de los pacientes sintomáticos con infección por el virus de la ETG desarrollan la segunda fase de la enfermedad (2 a 4 semanas después de la infección) y ésta se caracteriza por la afectación del sistema nervioso central en forma de meningitis, encefalitis, meningoencefalomielitis, o meningoencefalorradiculitis. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son parálisis que pueden afectar a pares craneales, estupor, signos piramidales y raramente convulsiones. Hasta el 12 % de los pacientes requieren ingreso en cuidados intensivos y un 5 % pueden necesitar respiración asistida. Comparados con los adultos, la ETG en niños y adolescentes suele ser más leve, con síntomas más vagos e inespecíficos. La gravedad de la infección aumenta conforme aumenta la edad. Las tasas de mortalidad en el subtipo europeo se cifran entre el 0,5 y el 2 % y las secuelas neurológicas graves pueden alcanzar el 10 %. El subtipo extremo oriente causa una enfermedad más grave y con mayores secuelas que el subtipo europeo.

El riesgo para los viajeros se presenta en las zonas endémicas, durante los viajes de verano, cuando se hacen excursiones o camping en áreas rurales o boscosas. El riesgo de adquirir ETG en un niño no vacunado en una zona endémica durante la temporada de transmisión se ha estimado en 1 caso por cada 10 000 personas y por mes de exposición.

Para la prevención es importante evitar las mordeduras de garrapatas, consumir leche pasteurizada en zonas endémicas y nunca leche no tratada y la administración de vacunas si existe riesgo por vivir o visitar zonas endémicas.

Es fundamental evitar las picaduras de garrapatas utilizando ropa adecuada: pantalones largos, calcetines y botas cerradas. Puede utilizarse un repelente que contenga N,N-Dietil-meta-toluamida (DEET). Si se produce una mordedura de garrapata, ésta suele quedar adherida a la piel y debe eliminarse lo antes posible. Es también aconsejable evitar el consumo de productos lácteos no pasteurizados en zonas endémicas. La vacunación es la medida más eficaz.

Según el informe del ECDC de 2019, mencionado anteriormente, que proporciona datos de 2018, los países europeos con índices más elevados son Lituania, República Checa, Eslovenia, Estonia y Letonia, pero el mayor número de casos se produjo en la República Checa y Alemania seguidos de Lituania, Suecia y Eslovaquia.

Las edades de mayor incidencia están entre los 25 a 65 años y afecta más a varones, dado que

suelen presentar mayor exposición en actividades al aire libre.



4. Tipos de vacunas, composición y presentación

En Europa están disponibles dos vacunas, en formulación para adultos y niños: FSME- IMMUN INJECT, FSME-IMMUN 0,25 ml Junior (Pfizer) , Encepur (GSK). La vacuna FSME-IMMUN de Pfizer se comercializa en algunos países (Dinamarca, Francia, Irlanda, Italia, etc.) con el nombre de TicoVac 0,5 ml. Tanto TicoVac como Encepur tienen presentaciones para niños con el nombre TicoVac junior y Encepur Kinder, con la mitad de la dosis que las de adultos (0,25 ml). Los dos fabricantes emplean básicamente el mismo proceso de elaboración de las vacunas. Las principales diferencias son el uso de cepas distintas del virus y el empleo de un estabilizador (albúmina sérica humana) en el caso de Pfizer. Todas ellas proporcionan inmunidad frente a las tres variantes del virus de la encefalitis por garrapatas.

Son vacunas de virus enteros, inactivados con formaldehído, purificados y cultivados en fibroblastos de embrión de pollo. La composición exacta de ambas vacunas se detalla en la [tabla 22.1](#) .

Existen otras vacunas inactivadas desarrolladas en Rusia, TBE Moscow (Chumakov Institute) y EnceVir (Microgen) y en China SenTaiBao (Changchun Institute of Biological Products), no disponibles en nuestro medio, y de características similares.

Tabla 22.1. Composición de las vacunas frente a la encefalitis transmitida por garrapatas.

Composición	FSME-Immun 0.5 ml / TicoVac 0.5 ml (Pfizer)	FSME-Immun Junior 0.25 ml / TicoVac Junior 0.25 ml (Pfizer)	Encepur (GSK)
Sustancia activa: antígeno del virus de la ETG	2,4 µg Cepa Neudörfl	1,2 µg Cepa Neudörfl	1,5 µg Cepa K-23
Origen del virus	Sobrenadante de células de embrión de pollo	Sobrenadante de células de embrión de pollo	Sobrenadante de células de embrión de pollo
Coadyuvante: hidróxido de aluminio (mg)	1	0,5	1
Estabilizador: albúmina sérica humana (mg)	0,5	0,25	No contiene
Sacarosa (mg)	Máximo 15	Máximo 7,5	Máximo 25
Formaldehído (µg)	Máximo 5	Máximo 2,5	Máximo 5
Sulfato de protamina	Trazas	Trazas	Trazas
Neomicina y gentamicina	Trazas	Trazas	Trazas
Agua para inyección	Agregar 0,5 ml	Agregar 0,25 ml	Agregar 0,5 ml

Presentación y reconstitución

La vacuna FSME-IMMUN de Pfizer tiene una presentación de adulto (0,5 ml) y otra pediátrica (0,25 ml), como ya se indica en el nombre comercial. Se presenta en forma de jeringa precargada. Si no se dispone de la vacuna pediátrica se puede administrar, a los menores de 16 años, la mitad de la dosis de adulto.

La vacuna Encepur de GSK tiene también presentaciones de adulto (0,5 ml) y niños (0,25 ml), en este último caso llamada Encepur Kinder. Si no hubiera presentación de niños se puede administrar a los menores de 12 años la mitad de la dosis de adultos.

Se deben almacenar en nevera a temperatura entre +2 °C y +8 °C durante 24 meses. No deben congelarse.



5. Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

No se han realizado ensayos clínicos controlados para valorar la eficacia de la vacuna en la prevención de la enfermedad. Sin embargo, sí se ha comprobado en varios estudios que las dos vacunas disponibles son muy eficaces para inducir seroconversión.

En los estudios pediátricos realizados, la inmunogenicidad de la vacuna utilizando la pauta habitual se aproxima al 99 %, dos semanas después de la segunda dosis. Si se utiliza la pauta rápida de vacunación (0, 7, 21 días), en el 91 % de los niños se obtiene protección inmediata, que permanece estable a los 300 días de la vacunación.

Se consideran protegidos los niños cuando han transcurrido dos semanas, tras la segunda dosis. Aunque algunos estudios han demostrado que entre el 95 y el 97 % de los sujetos vacunados tienen títulos protectores hasta 6-8 años después de la última dosis de vacuna, se mantiene la recomendación de administrar una dosis de recuerdo cada 3 años en mayores de 50 años y cada 5 años en los menores de esa edad ([tabla 22.2](#)).

La inclusión de la vacunación universal en países como Austria ha permitido conocer la efectividad vacunal, que se ha determinado en un rango entre el 96 al 98 % para los sujetos que siguieron la pauta completa de vacunación.

Tabla 22.2. Esquema de vacunación frente a la encefalitis transmitida por garrapatas o encefalitis centroeuropea.

Vacunas	Edad	Pauta de vacunación		
		Convencional	Acelerada	
			FSME-IMMUN / FSME-IMMUN Jr ¹	Encepur ²
Primovacuna (3 dosis)	≥ 1 a	0, 1-3 m, 6-15 m	0, 14 d, 5-12 m	0, 7, 21 d
1.º recuerdo	≥ 1 a	3 a	3 a	12-18 m
Dosis de recuerdo cada	< 50 a	5 a	5 a	5 a
	≥ 50 a	3 a	3 a	3 a

¹FSME- IMMUN Inject (adultos): presentación para adultos y niños > 16 años. FSME- IMMUN Junior 0,25 ml: presentación para niños de 1 – 15 años

² Encepur: presentación para adultos y niños > 12 años. En los menores, puede administrarse la mitad de la dosis de adultos o Encepur Kinder.

a: años; m: meses; d: días.



6. Vías de administración

Intramuscular en el tercio medio de la cara anterolateral externa del muslo o el deltoides según edad. En caso de alteraciones de la coagulación puede utilizarse la vía subcutánea.



7. Indicaciones y esquemas de vacunación

Recomendada para las personas residentes en áreas endémicas y trabajadores de alto riesgo. En cuanto a las recomendaciones para viajeros, la OMS hace una indicación muy concreta, pues la limita a viajeros de riesgo, es decir con destino a zonas forestales o rurales del centro-norte-este de Europa (Alemania, Austria, Croacia, Eslovaquia, Eslovenia, Finlandia, Hungría, Noruega, Polonia, República Checa, Rusia, Suecia, Suiza), entre abril y noviembre, especialmente en cazadores, montañeros o campistas. No está indicada en viajes turísticos a grandes ciudades.

En muchos de los países centroeuropeos en los que la enfermedad es endémica, como Alemania, Austria, Eslovenia, Finlandia, Hungría, Letonia, Rusia y Suiza, la vacuna frente a la encefalitis transmitida por garrapatas está recomendada en determinadas situaciones, especialmente en niños y poblaciones de riesgo. Los países con la vacuna incluida en el calendario son Austria, República Checa y Lituania, mientras Finlandia y Eslovenia la tienen para determinados grupos.

La vacuna no está recomendada para la profilaxis posexposición ni para uso terapéutico.

Esquema de vacunación

El esquema de vacunación frente a la encefalitis transmitida por garrapatas o encefalitis centroeuropea se detalla en la [tabla 22.2](#).



8. Administración con otras vacunas y otros productos

Puede administrarse simultáneamente con otras vacunas atenuadas o inactivadas, siempre mejor en diferente extremidad.

Posibles interferencias con otros fármacos o productos biológicos

No se conocen interferencias con otros fármacos, con antibióticos ni con antipalúdicos.



9. Efectos adversos

Pueden aparecer reacciones locales ocasionales, especialmente en lactantes y niños pequeños, como enrojecimiento e inflamación alrededor del punto de inoculación, dolor en la extremidad, adenopatía satélite o reacciones generales como náuseas, cefalea o astenia. En raras ocasiones, fiebre > 38 °C de corta duración, vómitos o exantema transitorio.



10. Precauciones y contraindicaciones

No se debe administrar a niños menores de un año de edad.

Las contraindicaciones son las generales de las vacunas de virus inactivados, como hipersensibilidad grave a cualquier componente de la vacuna, reacción anafiláctica a una dosis previa de vacuna o enfermedad aguda. Se debe administrar con precaución en el embarazo, pues no existen estudios que establezcan la seguridad de ninguna de las dos vacunas existentes.

Las personas con alergia grave al huevo no deben recibir esta vacuna.



11. Observaciones

Es posible que la vacuna no esté aprobada fuera de los países endémicos, en cuyo caso se deberá obtener, como ocurre en España, a través del servicio de suministro de medicamentos extranjeros.



12. Bibliografía

1. Amicizia D, Domnich A, Panatto D, Lai PL, Cristina ML, Avio U, *et al.* Epidemiology of tick- borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9:1163-71.
2. Barrett PN, Portsmouth D, Ehrlich HJ. Tick-borne encephalitis virus vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds). *Vaccines.* 6.th ed. Saunders Elsevier; .2013 p.773-88.
3. Beran J, Xie F, Zent O. Five year follow-up after a first booster vaccination against tick- borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates long- term antibody persistence and safety. *Vaccine.* 2014;32:4275-80.
4. Chrdle A, Chmelík V, Růžek D. Tick-borne encephalitis: What travelers should know when visiting an endemic country. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:2694-9.
5. Cull B, Pietzsch ME, Hansford KM, Gillingham EL, Medlock JM. Surveillance of British ticks: An overview of species records, host associations, and new records of *Ixodes ricinus* distribution *Ticks Tick Borne Dis.* 2018;9:605-14.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. [Annual epidemiological report. Tick-borne](#)

encephalitis .

7. Fischer M, Gould CV, Rollin E. Tickborne Encephalitis . Chapter 4: Infectious Diseases Related to Travel. In CDC Travellers' Health-Yellow Book 2020.
8. Fowler A, Forsman L, Eriksson M, Wickström R. Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children. *J Pediatr*. 2013;163:555-60.
9. García López Hortelano M, Cilleruelo Ortega MJ. Encefalitis centroeuropea (encefalitis por garrapatas). En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). *Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP 2012*, 5.ª ed. Madrid: Exlibris ediciones SL; 2012. p.301-8.
10. García López Hortelano M, Mellado Peña MJ, Cilleruelo Ortega MJ, Villota Arrieta J, Piñeiro Pérez R, García Ascaso M, *et al*. Vacunación frente a la encefalitis centroeuropea o encefalitis transmitida por garrapatas en niños viajeros. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:636.
11. Haditsch M, Kunze U. Tick-borne encephalitis: A disease neglected by travel medicine. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11:295-300.
12. Hansson KE, Rosdahl A, Insulander M, Vene S, Lindquist L, Gredmark-Russ S, *et al*. Tick-borne encephalitis vaccine failures: A 10-year retrospective study supporting the rationale for adding an extra priming dose in individuals starting at age 50 years. *Clin Infect Dis*. 2020;70:245-51.
13. Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, Grgic-Vitek M, Kriz B, Essl A, *et al*. Vaccination and tick-borne encephalitis, central Europe. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:69-76.
14. Hudopisk N, Korva M, Janet E, Simetinger M, Grgič-Vitek M, Gubenšek J, *et al*. Tick-borne Encephalitis Associated with Consumption of Raw Goat Milk, Slovenia, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:806-8.
15. Kubinski M, Beicht J, Gerlach T, Volz A, Sutter G, Rimmelzwaan GF. Tick-Borne Encephalitis Virus: A Quest for Better Vaccines against a Virus on the Rise. *Vaccines (Basel)*. 2020;8:E451.
16. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet*. 2008;371:1861-71.
17. Nagy A, Nagy O, Tarcsai K, Farkas Á, Takács M. First detection of tick-borne encephalitis virus RNA in clinical specimens of acutely ill patients in Hungary. *Ticks Tick Borne Dis*. 2018;9:485-9.
18. Rampaa JE, Hervius Askling H, Langa P, Zens KD, Gültekinc N, Stanga Z, *et al*. Immunogenicity and safety of the tick-borne encephalitis vaccination (2009-2019): A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2020;37:101876.
19. Rendi-Wagner P. Advances in vaccination against tick-borne encephalitis. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7:589-96.
20. Riccardia N, Antonelloc RM, Luzzatid R, Zajkowskae J, Di Bellad S, Giacobbeb DR. Tick-borne encephalitis in Europe: a brief update on epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Eur J Intern Med*. 2019;62:1-6.
21. Smit R, Postma MJ. Review of tick-borne encephalitis and vaccines:clinical and economical

aspects. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14:737-47.

22. Steffen R. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in international travellers to Western/Central Europe and conclusions on vaccination recommendations. *J Travel Med*. 2016;23:taw018.
23. Steffen R. Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: Epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. *Ticks Tick Borne Dis*. 2019;10:100-10.
24. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, Lutsar I, Ljøstad U, Mygland Å, *et al*. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J Neurol*. 2017;24:1214-e61.
25. Weststrate AC, Knapen D, Laverman GD, Schot B, Prick JJ, Spit SA, *et al*. Increasing evidence of tick-borne encephalitis (TBE) virus transmission, the Netherlands, June 2016. *Euro Surveill*. 2017;22(11). pii: 30482.
26. WHO. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011;86:241-56.
27. Wittermann C, Izu A, Petri E, Gniel D, Fragapane E. Five year follow-up after primary vaccination against tick-borne encephalitis in children. *Vaccine*. 2015;33:1824-9.



13. Enlaces de Interés

- [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\). Tickborne encephalitis. Yellow Book, 2020. Chapter 4](#)
- [European Centre for Disease Prevention and Control \(ECDC\). Tick borne encephalitis](#)
- [Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Enfermedades inmunoprevenibles: Encefalitis centroeuropea](#)
- [Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Las vacunas... una a una. Vacuna de la encefalitis centroeuropea](#)
- [Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Preguntas frecuentes sobre la vacunación frente a la encefalitis centroeuropea](#)
- [World Health Organization. Tick-borne encephalitis vaccine](#)



14. Historial de actualizaciones

6 de marzo de 2018	Actualización de los apartados de introducción; epidemiología; tipos de vacunas, composición y presentación; inmunogenicidad, eficacia y efectividad e indicaciones y esquemas de vacunación. Nuevas citas bibliográficas
19 de octubre de 2020	Actualización de los apartados de introducción; epidemiología y tipos de vacunas, composición y presentación. Nuevas citas bibliográficas

-oOo-

Dirección URL original: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-22>