

# RECOMENDACIONES DE **VACUNACIÓN** PARA **ADULTOS Y MAYORES**

**2013-2014**



Sociedad Española  
de Geriátría y Gerontología

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

---





Sociedad Española  
de Geriatria y Gerontología

# RECOMENDACIONES DE **VACUNACIÓN** PARA **ADULTOS Y MAYORES**

**2013-2014**

## Grupo de Vacunas de la SEGG

---

- El **Grupo de Vacunas de la SEGG** tiene como objetivo el estudio de las enfermedades infecciosas inmunoprevenibles de mayor prevalencia, así como la adopción de medidas y recomendaciones de actuación preventivas para contribuir al bienestar de nuestros mayores mediante la implementación de buenas prácticas de vacunación.
- El **Grupo de Vacunas de la SEGG** está formado por un grupo de expertos de la SEGG con la participación de otros especialistas reconocidos en el campo de la vacunología y de las enfermedades infecciosas, lo que le permite disponer de un enfoque multidisciplinar y de compartir el conocimiento con otras sociedades científicas involucradas en la prevención de las enfermedades infecciosas y en las vacunas.

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

---

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA  
Príncipe de Vergara, 57-59. 28006 Madrid  
Tel: 914 111 707. Fax: 915 647 944  
[www.segg.es](http://www.segg.es) • [segg@segg.es](mailto:segg@segg.es)

Coordinación editorial:

**IMC** INTERNATIONAL  
MARKETING &  
COMMUNICATION, S. A.

Alberto Alcocer, 13, 1.º D. 28036 Madrid  
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73  
[www.imc-sa.es](http://www.imc-sa.es) • [imc@imc-sa.es](mailto:imc@imc-sa.es)

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

ISBN: 978-84-7867-237-0

Depósito Legal: M-28211-2013

# Miembros del Grupo de Vacunas de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG)

---

- Dr. Ramón Cisterna Cáncer  
Coordinador del Grupo de expertos de GESVA. Jefe de Servicio de Microbiología Clínica del Hospital de Basurto. Bilbao. Catedrático de Microbiología Médica de la Universidad del País Vasco.
- D. José Antonio Forcada Segarra  
Diplomado en Enfermería. Miembro de la Junta Directiva de la AEV (Asociación Española de Vacunología).
- Dr. Pedro Gil Gregorio  
Jefe de Servicio de Geriátría del Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.
- Dr. José Gutiérrez Rodríguez  
Especialista en Geriátría. Servicio de Geriátría del Hospital Monte Naranco. Oviedo.
- Dr. Gregorio Jiménez Díaz  
Director de la web de la SEGG. Coordinador del Servicio de Urgencias del Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.
- Dr. José Antonio López Trigo  
Presidente de la SEGG. Especialista en Geriátría. Ayuntamiento de Málaga.
- Dr. Primitivo Ramos Cordero  
Especialista en Geriátría. Coordinador médico-asistencial del Servicio Regional de Bienestar Social de la Comunidad de Madrid.
- Dra. Esther Redondo Margüello  
Médico de Atención Primaria. Coordinadora Nacional del Grupo de Trabajo de Actividades Preventivas SEMERGEN. Centro de Vacunación Internacional. Madrid.
- Dr. Jaime Rodríguez Salazar  
Especialista en Geriátría. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid.
- Dr. Luis Salleras i Sanmartí  
Catedrático de Medicina Preventiva. Universidad de Barcelona. Asesor Consultor.
- Dr. José Luis Viejo Bañuelos  
Neumólogo. Exjefe del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Burgos y Profesor Honorífico de la Universidad Complutense de Madrid.



# Índice

---

Introducción	7
Fundamentos generales en vacunación	9
1. Pauta de vacunación. Edad de administración e intervalos entre dosis	9
2. Administración simultánea de distintas vacunas	10
3. Vacunas combinadas	10
4. Intercambiabilidad de vacunas	11
5. Precauciones y contraindicaciones de las vacunas	11
6. Reacciones adversas y su prevención	12
7. Vías de administración de las vacunas	13
8. Manipulación y conservación de vacunas	14
9. Pacientes con alteraciones del sistema inmunitario	14
Retos en la vacunación de los adultos mayores de 60 años	17
Recomendaciones de vacunación de los adultos mayores de 60 años	21
Vacunación antigripal	23
Características clínicas de la gripe	23
Impacto epidemiológico y social de la gripe	25
La vacunación, clave para el control de la gripe	28
Vacunación antigripal y beneficios para la salud de las personas mayores	30
Seguridad vacunal	31
Recomendaciones oficiales de vacunación antigripal	31
Recomendaciones de vacunación antigripal de la SEGG	33

<b>Vacunación frente a neumococo</b>	<b>35</b>
Microbiología	35
Características clínicas, epidemiología y carga de la enfermedad neumocócica invasora (ENI)	38
Vacunas frente a neumococo	43
Recomendaciones de actuación	47
<b>Recomendaciones de vacunación antineumocócica de la SEGG</b>	<b>50</b>
Estrategia de vacunación antineumocócica por indicación médica y por edad	50
<b>Vacunación frente a la difteria, tétanos y tos ferina</b>	<b>53</b>
Difteria	53
Tétanos	53
Tos ferina	54
Vacunas disponibles para la inmunización del adulto	56
<b>Recomendaciones de vacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina de la SEGG</b>	<b>59</b>
<b>Nuevas vacunas: vacunación frente al herpes zóster</b>	<b>61</b>
Patogenia del herpes zóster	61
Morbilidad y mortalidad del herpes zóster	62
Tratamiento del herpes zóster	63
Prevención del herpes zóster	63
<b>Vacunas de aplicación no sistemática indicadas en personas con determinadas condiciones médicas o situaciones epidemiológicas especiales</b>	<b>65</b>
<b>Recomendaciones generales de vacunación para adultos &gt; 60 años en razón de la edad y por indicación médica</b>	<b>67</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>69</b>



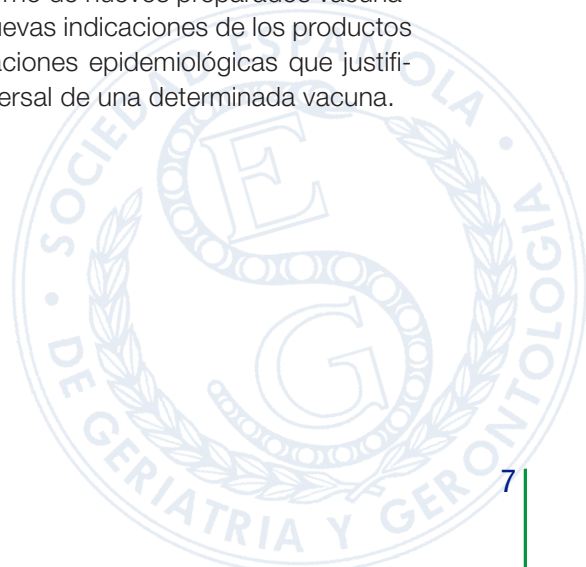
# Introducción

---

El Grupo de Vacunas de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG) tiene como objetivo el estudio de las enfermedades infecciosas inmunoprevenibles de mayor incidencia a partir de los 60 años de edad, así como la adopción de medidas y recomendaciones de actuación preventivas para contribuir al bienestar de las personas mayores mediante la implementación de buenas prácticas de vacunación.

El Grupo de Vacunas de la SEGG está formado por un grupo de expertos de la SEGG con la participación de otros especialistas reconocidos en el campo de la vacunología y de las enfermedades infecciosas, lo que le permite disponer de un enfoque multidisciplinario y compartir el conocimiento con otras sociedades científicas involucradas en la prevención de las enfermedades infecciosas y en las vacunas.

El Grupo de Vacunas de la SEGG revisa una vez al año las recomendaciones de vacunación dirigidas a los mayores de 60 años, para prevenir y evitar las enfermedades inmunoprevenibles de un colectivo cada vez más longevo, con pluripatología y vulnerable frente a los agentes externos. Por ello, la SEGG promueve programas de prevención y promoción de la salud y para que se adopten hábitos de vida saludables que aseguren un envejecimiento activo. En esta revisión se evalúan las novedades en cuanto a incorporación en nuestro entorno de nuevos preparados vacunales autorizados en España, nuevas indicaciones de los productos farmacéuticos o nuevas situaciones epidemiológicas que justifiquen el uso restringido o universal de una determinada vacuna.





# Fundamentos generales en vacunación

## 1. Pauta de vacunación. Edad de administración e intervalos entre dosis

La respuesta vacunal entre diferentes sujetos varía en función de múltiples factores, como el tipo de vacuna, la edad de la persona y su estado de salud y de su sistema inmunitario. Las recomendaciones basadas en la edad se establecen en función de los riesgos que presenta un grupo etario ante una determinada infección, así como los riesgos del grupo a padecer complicaciones en su salud y la respuesta que cabe esperarse a una vacunación específica. El límite inferior de un determinado grupo de edad en riesgo a la exposición de una infección lo marca la edad más joven de dicho grupo donde haya podido constatarse la eficacia y seguridad de la vacuna apropiada <sup>(1)</sup>.

Para algunos preparados vacunales, como las vacunas inactivadas, los toxoides, las vacunas recombinantes de subunidades, las vacunas de polisacáridos no conjugados y las vacunas de microorganismos vivos, puede ser necesario la administración de 2 o más dosis para obtener la respuesta vacunal adecuada. Los toxoides frente al tétanos y la difteria necesitan de la administración de dosis de refuerzo para el mantenimiento de concentraciones protectoras de anticuerpos.

Las vacunas obtenidas de polisacáridos bacterianos no conjugados no son capaces de inducir una respuesta dependiente de linfocitos T, y las dosis repetidas pueden incrementar el nivel de protección, sin necesariamente incrementar el título de anticuerpos de la primera dosis.

El proceso de conjugación de un polisacárido con una proteína transportadora mejora la efectividad de una vacuna de polisacáridos mediante la inducción de una respuesta T-dependiente. Muchas de las vacunas que estimulan tanto la inmunidad celular como la producción de anticuerpos neutralizantes (por ejemplo, las vacunas de virus vivos) suelen inducir inmunidad duradera, incluso si las concentraciones de anticuerpos decaen con el tiempo tras la vacunación. La exposición posterior al virus salvaje provoca habitualmente una respuesta anamnésica rápida que impide la viremia.

La edad indicada del sujeto y los intervalos recomendados de administración entre dosis –para aquellas vacunas que lo requieran para obtener una respuesta óptima– deben ser tomados en consideración para la apropiada inmunización de la mayoría de las personas. En casos muy concretos, los intervalos pueden acortarse, como pudiera ser el de un viajero a una zona endémica o cuando se necesite acelerar la protección. Para ta-

les casos, existen pautas aceleradas de vacunación que hacen uso de intervalos más cortos entre dosis en relación con las pautas convencionales. Ninguna vacuna debería utilizarse en intervalos aún más cortos o por debajo de la edad mínima para la que esté indicada.

Algunas vacunas, como los toxoides tetánico y diftérico, pueden producir, cuando se administran dosis de repetición con un intervalo de tiempo inferior al recomendado, un incremento en las reacciones adversas, locales o sistémicas. Se recomienda mantener al día el registro vacunal no solo de los niño/as, sino también el de los adultos, junto con el historial clínico del paciente, así como adherirse en lo posible a las pautas de administración recomendadas para cada vacuna, de forma que la incidencia de las reacciones no deseadas sea la mínima posible, sin afectar al efecto protector deseado.

## 2. Administración simultánea de distintas vacunas

Se define como administración simultánea de vacuna al acto médico de administrar más de una vacuna en el mismo día, en sitios anatómicos distintos y no mezcladas en la misma jeringa. La administración simultánea de vacunas requiere de evidencia experimental y clínica para poder ejecutarse. La gran ventaja de la administración simultánea de vacunas es disponer de la garantía de que un sujeto se protege total y completamente, en

la edad adecuada y en un único acto médico <sup>(1)</sup>.

La administración simultánea también resulta útil en determinadas circunstancias, como la inmunización de viajeros a zonas endémicas, y cuando el personal sanitario pueda tener dudas sobre si el paciente regresará a consulta para obtener las dosis siguientes.

En adultos mayores, la administración simultánea de las vacunas neumocócicas y la vacuna antigripal resulta en la producción satisfactoria de anticuerpos, y sin que se incrementen ni la incidencia ni la gravedad de los acontecimientos adversos <sup>(2)</sup>, por lo que la administración simultánea está muy recomendada en aquellas personas en las que ambas vacunas estén indicadas.

También pueden administrarse simultáneamente la vacuna que contiene los antígenos frente a tétanos, difteria y tos ferina acelular (dTpa) con la vacuna trivalente inactivada antigripal <sup>(3)</sup>.

## 3. Vacunas combinadas

Se entiende por vacuna combinada aquella que agrupa en un único preparado los componentes separados de distintas vacunas, para proteger frente a distintas enfermedades o prevenir la infección causada por distintas variantes o cepas de un mismo agente infeccioso.

Al reducir el número de inyecciones que se administran, las vacunas combinadas mejoran la percepción de pacientes y sanitarios sobre las vacunas <sup>(4-6)</sup>.

Las ventajas asociadas al uso de vacunas combinadas son: incrementan la cobertura vacunal de la población objetivo de la inmunización, reducen los costes logísticos y de almacenamiento, evitan la proliferación de actos médicos para un mismo paciente y facilitan el acceso de nuevas vacunas en los programas de vacunación.

Por el contrario, las vacunas combinadas con frecuencia son más reactógenas que sus componentes por separado, pueden generar confusión o dudas en la elección de las dosis de repetición entre diferentes preparados vacunales (por ejemplo, distintas marcas de una misma vacuna adquirida por concurso en diferentes comunidades autónomas en nuestro país), el potencial inmunógeno de uno o más de sus componentes puede verse disminuido en comparación con la administración por separado<sup>(7)</sup>, puede administrarse un mayor número de dosis de las recomendadas en algún componente individual de la vacuna y la vacuna combinada puede tener una menor caducidad que sus componentes por separado.

#### 4. Intercambiabilidad de vacunas

Las vacunas combinadas reciben la autorización de comercialización cuando demuestran no inferioridad inmunológica o protectora en relación con sus componentes individuales. Generalmente, se acepta que una vacuna combinada pueda ser intercambiada por sus componentes individuales si las circunstancias lo re-

quieren o las Autoridades Sanitarias lo aceptan o promueven. Se suele aceptar la compatibilidad antigénica de las vacunas combinadas producidas por un mismo fabricante; no siempre es tan clara la intercambiabilidad entre antígenos producidos por distintos fabricantes, y depende de la enfermedad a prevenir (por ejemplo, la existencia conocida o no de títulos marcadores de inmunidad protectora) o del estadio de comercialización de una vacuna y la experiencia alcanzada con ella por su uso extensivo.

#### 5. Precauciones y contraindicaciones de las vacunas

Bajo determinadas circunstancias, una vacuna no debe o no debería ser administrada. La mayor parte de las contraindicaciones son temporales, por lo que a menudo es suficiente con demorar el acto vacunal. Una contraindicación es una condición médica presente en un sujeto por la que se incrementa el riesgo de aparición de una reacción adversa grave. Por ejemplo, no debe administrarse una vacuna de virus atenuados de varicela a una persona con inmunodepresión. Sin embargo, algunas situaciones clínicas a menudo se perciben equivocadamente como contraindicaciones a una vacuna.

La única contraindicación aplicable a todas las vacunas es la historia clínica de un episodio grave de alergia (por ejemplo, anafilaxia) tras la administración de una dosis anterior de una va-

cuna o a alguno de los componentes de una vacuna. Las mujeres embarazadas no deben recibir dosis de vacunas vivas atenuadas, por el riesgo potencial sobre el feto.

Una precaución es alguna condición que presenta un individuo que pudiera incrementar el riesgo de desarrollar una reacción adversa grave o que pudiera comprometer el potencial inmunógeno de una vacuna (por ejemplo, la administración de una dosis de vacuna antigripal a una persona con historia de síndrome de Guillain-Barré desarrollado durante un periodo de 6 semanas después de la inoculación de una dosis previa de vacuna antigripal; o la administración de una dosis de vacuna frente a sarampión a una persona con inmunidad pasiva a sarampión por transfusión de sangre). Como norma general, un acto vacunal puede posponerse si nos encontramos ante una persona con una precaución vacunal; pero si el beneficio perseguido por la inmunización excede el riesgo de una reacción adversa, la vacunación puede llevarse a cabo (por ejemplo, la vacunación durante un brote frente a tos ferina en personas que hayan experimentado un síndrome de Guillain-Barré después de una dosis de vacuna).

Una precaución clásica para todas las vacunas es la presencia de una enfermedad entre moderada y grave, que curse con o sin fiebre.

Los profesionales sanitarios, a veces, pueden entender equivocadamente algunas condiciones o circunstancias clínicas como contraindicación

o precaución a una vacunación, sin que realmente sea así. Entre las más frecuentes: presencia de diarrea, patología no grave del árbol respiratorio superior (otitis media) con o sin fiebre, reacciones adversas a dosis previas leves o moderadas, tratamiento antimicrobiano en curso (con la excepción de las vacunas tifoidea oral y frente al cólera) o convalecencia de una enfermedad aguda.

La decisión de administrar o retrasar una vacunación mientras se padece o se convalece de una enfermedad aguda depende de la gravedad de los síntomas y de la etiología de la enfermedad. Tanto la eficacia como la seguridad de la vacunación de personas que padecen una enfermedad leve está documentada. La vacunación no debe retrasarse por la presencia de una enfermedad leve del tracto respiratorio u otra enfermedad aguda que curse con o sin fiebre. Si los síntomas son moderados o graves, la vacunación debe posponerse, evitando así la confusión entre los síntomas de la enfermedad y los posibles efectos adversos de la vacuna <sup>(1)</sup>.

## 6. Reacciones adversas y su prevención

Una reacción adversa es un efecto no deseado que se produce tras la administración de una dosis de vacuna. Las reacciones adversas postvacunación se clasifican en: a) locales, b) sistémicas y c) alérgicas. Las reacciones locales, como induración y enrojecimiento del sitio de la administración, suelen ser las más frecuentes

y menos graves. Las reacciones sistémicas, como fiebre, ocurren con menor frecuencia, y las más graves, las reacciones de tipo alérgico (por ejemplo, anafilaxia), son las más infrecuentes.

Tras una vacunación puede sobrevenir un síncope (reacción de tipo vasovagal o vasodepresora), siendo más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, con el riesgo potencial de daños secundarios por caídas (fracturas, hemorragias). Para la prevención de estos riesgos, se recomienda administrar la vacuna con el paciente sentado o tumbado. En particular, los adolescentes deben permanecer próximos a la consulta y bajo observación durante un periodo de unos 15-20 minutos tras el acto vacunal.

Aunque raras, las reacciones anafilácticas requieren de la preparación y del material adecuado para su manejo. Todo el personal sanitario que administre vacunas debe estar entrenado adecuadamente en técnicas de resucitación cardiopulmonar, medicamentos y material para la atención ante una reacción anafiláctica<sup>(1)</sup>.

## 7. Vías de administración de las vacunas

### Vía oral

Tan solo las vacunas frente a rotavirus (indicadas en lactantes), una vacuna frente a la fiebre tifoidea y la vacuna frente al cólera se administran por vía oral.

### Vía intranasal

Existe una vacuna de la gripe de virus vivos atenuados autorizada en nuestro país para su uso en individuos entre 24 meses de edad y hasta los 18 años.

### Vía inyectable

La mayoría de las vacunas que se administran son por vía inyectable intramuscular (IM) o subcutánea. Una u otra vía es determinada por la presencia de adyuvantes en la vacuna. Un adyuvante es un componente vacunal diferenciado del antígeno que robustece la respuesta del sistema inmunitario al antígeno. Las vacunas inactivadas que contienen adyuvantes deben administrarse en el músculo, pues la administración subcutánea o intradérmica puede provocar irritación local, induración, inflamación y formación de granuloma.

En la administración intramuscular tiene importancia la elección de la aguja; el uso de agujas de mayor longitud se ha asociado con menor frecuencia de reacciones locales que con agujas más cortas, al inyectarse con mayor profundidad en la masa muscular<sup>(8)</sup>. La elección de la aguja depende de la edad del sujeto y de su masa muscular. La técnica de la inyección es fundamental para conseguir la máxima eficiencia del acto vacunal. La aguja debe tener la suficiente longitud para penetrar el músculo e impedir que el líquido se filtre en el tejido subcutáneo, pero no tan excesiva que pueda interesar nervios, vasos o hueso<sup>(9-12)</sup>. El personal a cargo de las vacunaciones debe estar entrenado y

familiarizado con la anatomía de las áreas donde se inyecten las vacunas. La administración intramuscular requiere de un ángulo de 90° con la piel, preferentemente en el músculo deltoides o en el recto del muslo.

En adultos, el deltoides es el músculo recomendado generalmente para la administración de vacunas por vía intramuscular, aunque también puede usarse el recto. Para sujetos de peso inferior a 60 kg, una aguja de 16 mm es suficiente para garantizar una buena inyección intramuscular en deltoides, si la técnica es la apropiada. Si el peso se sitúa entre los 60 y los 70 kg, suele ser adecuado utilizar una aguja de 25 mm. Para pesos superiores, pueden usarse agujas de mayor longitud (40 mm)<sup>(11)</sup>.

La técnica para la administración subcutánea requiere aplicar un ángulo de 45° entre la piel y la jeringa; en el adulto, en la parte superior del vasto externo del músculo tríceps, en la región posterior del brazo. La aguja a usar sería de 16 mm, de calibre 23-25 G, para insertar en el tejido subcutáneo<sup>(1)</sup>.

## 8. Manipulación y conservación de vacunas

La incorrecta manipulación o conservación de una vacuna puede reducir o anular su potencia biológica, afectando la robustez de respuesta inmunológica perseguida. Deben seguirse las instrucciones del prospecto, como, por ejemplo, la correcta reconstitución del preparado. La temperatura de almacenamiento de las dosis debe

monitorizarse, con un control que asegure que la temperatura adecuada se ha mantenido incluso en ausencia de personal.

Las vacunas deben permanecer refrigeradas a temperaturas en el rango de entre 2 y 8 °C. Las vacunas líquidas que contienen sales de aluminio como adyuvantes pierden potencia si se exponen a congelación. Las vacunas de virus vivos atenuados pueden congelarse, pero pierden potencia a temperaturas altas, pues los virus se degradan con mayor celeridad si se almacenan a temperaturas más elevadas que las recomendadas.

## 9. Pacientes con alteraciones del sistema inmunitario

### Principios generales

Las alteraciones del sistema inmunitario (inmunodeficiencia o inmunosupresión) se clasifican en primarias y secundarias. Las inmunodeficiencias primarias suelen ser de origen hereditario y consiste en la carencia cuantitativa, total o parcial, de los componentes humorales, celulares o ambos, responsables de la función del sistema inmunitario. Las secundarias son inmunodeficiencias adquiridas, y se caracterizan por la pérdida cualitativa, total o parcial, de los componentes humorales o celulares del sistema inmunitario, causado por enfermedad o por tratamiento. Ejemplos de inmunodeficiencia secundaria incluyen la infección por VIH, el carcinoma hematopoyético, el tratamiento con radiación, etc.



La incidencia o la gravedad de algunas enfermedades inmunoprevenibles es mayor en personas con alteraciones inmunológicas; de hecho, algunas vacunas se recomiendan específicamente para personas con déficit inmunitario. Debe tenerse en cuenta que las vacunas pueden ser menos eficaces durante el periodo de inmunosupresión. Otras vacunas, como las de virus vivos, deben ser pospuestas hasta que se restituya la inmunidad. Puede ser necesario repetir las dosis de vacunas inactivadas que se administran a una persona durante una fase de inmunodeficiencia cuando la función inmunológica mejore.

### **Vacunas en personas con inmunidad alterada**

En las secciones dedicadas a cada una de las vacunas, se hace constar las recomendaciones específicas para estas personas. En general, todas aquellas vacunas inactivadas (microorganismos muertos o productos de los mismos obtenidos por recombinación genética, toxoides, polisacáridos –solos o conjugados–) pueden ser administradas con seguridad a personas con algún estadio de inmunodeficiencia. Las pautas posológicas no suelen diferir de aquellas indicadas en sujetos inmunocompetentes, pero debe tenerse en perspectiva que la eficacia puede verse disminuida durante el periodo de inmunodepresión.



# Retos en la vacunación de los adultos mayores de 60 años

Las vacunas son una herramienta fundamental de la salud pública para obtener beneficios individuales y comunitarios, incluidos todos los grupos etarios que conforman una población. Todavía hoy, y con la excepción de la vacunación antigripal, hay la creencia equivocada de que han de ser los niños los receptores básicos de las vacunas, cuando de hecho las personas mayores también requieren de la prevención por inmunización frente a una batería de enfermedades infecciosas.

A medida que envejecemos, incrementa igualmente la susceptibilidad a las infecciones, representando un reto de considerables dimensiones para los Servicios de Salud Pública, estando bien documentado que la principal causa de la mayor tasa de infección en el anciano se debe al envejecimiento del propio sistema inmunario.

La inmunosenescencia es una de las principales razones por las que se explica que las infecciones sean más frecuentes en personas de edad avanzada<sup>(13)</sup>. El término hace referencia a la disminución progresiva de la funcionalidad del sistema inmune con el transcurso de la edad, lo que provoca un declive en la respuesta a la infección, tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa<sup>(14)</sup>. La inmunosenescencia es un fenómeno multifactorial no del todo bien entendido. Como consecuencia de este fenómeno, se van

a producir varias circunstancias que afectan al comportamiento del individuo frente a una infección: a) se produce una disminución en la inmunidad natural, debido a pérdida de la funcionalidad de los componentes celulares implicados (macrófagos, células T killer y neutrófilos); b) la respuesta a las vacunas también se ve modificada por la inmunosenescencia, con cambios medibles en los equilibrios de las poblaciones de las células T y B, y c) los anticuerpos generados por la respuesta inmune a una vacuna decaen más rápidamente en personas de edad avanzada, pues se observa igualmente un fenómeno de senescencia replicativa en los linfocitos T de memoria<sup>(15)</sup>.

Se están iniciando diversas estrategias de investigación que persiguen solventar o paliar el fenómeno de la inmunosenescencia, desde el trasplante de timo para revertir la atrofia progresiva que sufre este órgano con la edad, administración de interleucinas, factores de crecimiento celulares, así como la producción de vacunas más potentes, utilizando vías de administración diferentes, adyuvantes o nuevos desarrollos (plásmidos, antígenos polipeptídicos, etc.).

A estas observaciones hemos de sumar otros retos de carácter social y logístico. A pesar del reconocimiento de la comunidad científica sobre el papel de las vacunaciones en la pre-

vención de enfermedades infecciosas, la ejecución de las políticas de inmunización aún está lejos de rozar la perfección, incluso en países desarrollados. En Estados Unidos, el número de adultos que fallecen anualmente a consecuencia de una enfermedad inmunoprevenible es 350 veces mayor que en niños <sup>(15)</sup>. La National Foundation for Infectious Diseases estima que solo la gripe causa la muerte de 36.000 americanos y es la causa de unas 200.000 hospitalizaciones cada año, con unos costes asociados de 10.000 millones de dólares en una temporada de gripe clínicamente de moderada a grave <sup>(16)</sup>. En Europa, se estima que unas 40.000 personas fallecen cada año prematuramente por gripe <sup>(17)</sup>. Existen patrones epidemiológicos que asocian el exceso de mortalidad sobre lo esperado en mayores de 65 años con el periodo de máxima actividad gripal <sup>(18)</sup>.

En España, los datos publicados por el Ministerio de Sanidad indican que: a) las coberturas vacunales en las series primarias en niños menores de 1 año alcanzan –a nivel estatal– el 95% desde hace, al menos, 10 años, cumpliendo la mayoría de comunidades autónomas los objetivos marcados por la OMS; b) las coberturas de las dosis de refuerzo infantiles que se aplican a los 18 meses de vida se mantuvieron en 2011 en el 94%, a nivel estatal <sup>(19)</sup>. Igualmente, las coberturas vacunales en primovacunación frente a sarampión se mantienen en torno al 97% a nivel nacional, y en el 91% para la dosis administrada entre los 3 y los 6 años; c) aquellas de las que se aplican en adolescentes de

ambos sexos son razonablemente elevadas (79 y 72% para hepatitis B y dT, respectivamente); d) la vacunación frente al VPH en niñas adolescentes alcanzó el 65% en 2011, a pesar de todo el ruido mediático en contra que esta vacunación ha sufrido desde su comercialización; y e) la vacunación antigripal se estanca en la temporada 2011-2012 en el 57,7% en personas de 65 o más años <sup>(19, 20)</sup>, una cifra similar a la de la anterior campaña, pero sensiblemente inferior a temporadas anteriores.

Según datos del Grupo de Estudio de la Gripe <sup>(21)</sup>, la estimación de la cobertura vacunal en la campaña de vacunación antigripal 2012-2013 alcanzó el 59,1% en personas mayores de 65 años, lo que auspicia pocas esperanzas de que se haya producido una mejoría importante con respecto a los datos oficiales del Ministerio de Sanidad pendientes de publicación.

En el informe de calidad del SNS de 2010 se advierte que cerca del 80% de los viajeros que realizan algún viaje a un destino con riesgo sanitario no acuden a ningún Centro de Vacunación Internacional <sup>(20)</sup>.

El Ministerio de Sanidad no ofrece datos de cobertura de vacuna neumocócica en la población adulta de esta vacuna. Si hacemos referencia a los datos publicados por la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia, en la temporada 2011-2012 se registró en la población de 65 años o más una cobertura vacunal del 53,1%, un ligero aumento del 0,4% sobre la temporada anterior, pero aún lejos del objetivo marcado del 65%; para

la población entre 60-64 años, la cobertura de vacuna neumocócica alcanzó en Murcia el 48,5%, frente al 45,3% de la campaña anterior, cumpliendo el objetivo marcado del 45%, y observándose progresivamente una aproximación a las cifras obtenidas en personas de 65 y más años; y por último, la cobertura en la cohorte de edad que se incorporó al programa de vacunación, es decir, aquellos que cumplieron 60 años en 2011, fue del 12,74%. Comparando esta cifra con la cobertura en el mismo grupo etario para la vacunación antigripal, que fue del 27,05%, se puede deducir que en la temporada hubo un margen de mejora de más de 14 puntos porcentuales para la vacuna neumocócica, y de un 87,26% para el conjunto de la población diana. Son datos que se repiten todos los años, según los responsables de la Región de Murcia, y que demuestran el efecto negativo de las oportunidades perdidas en materia de vacunación <sup>(22)</sup>.

En la Comunidad de Madrid, en el año 2005, se incluyó la vacuna de polisacáridos 23-valente en las recomendaciones de vacunación de adultos mayores de 59 años, administrándose junto a la vacuna antigripal. Previamente se había reforzado su administración a las personas mayores institucionalizadas. La cobertura acumulada de esta vacuna en mayores de 59 años en el año 2010 fue del 75,2% <sup>(23)</sup>.

En los EE.UU. datos analizados de la Encuesta Nacional de Salud del año 2011 señalan que la cobertura de vacuna antineumocócica en mayores de 65 años fue del 62,3%, con un in-

cremento de 2,6 puntos sobre el año 2010, y del 20,1% en adultos más jóvenes con algún factor de riesgo añadido; entendiendo como cobertura las personas de esa edad o mayores que hubiesen recibido una dosis de vacuna en cualquier momento de su vida. Los autores señalan la escasa satisfacción en general con las coberturas obtenidas en los adultos con las diferentes vacunas, a pesar de los esfuerzos realizados en la última década, lejos de los objetivos de salud establecidos en el informe *Healthy People 2020*, que se marcó, para la vacunación neumocócica, obtener un 90% de cobertura vacunal en mayores de 65 años y un 60% para adultos más jóvenes con un algún factor de riesgo <sup>(24)</sup>.

Probablemente, la explicación para justificar tales coberturas es multifactorial, y sería necesario un estudio amplio que proporcionase más luz a un problema que parece enquistado. Siendo cierto que en la actualidad hay mayor “contaminación mediática” —con ataques, poco justificados, pero impactantes, hacia la seguridad de las vacunas, en los que se cuestionan sus logros, y que pueden ser un elemento de retracción a la inmunización por parte de la persona que debe recibir una vacuna o de su entorno familiar—, y siendo igualmente cierto que los adultos suelen restar importancia a un acto vacunal, o tener mayor temor a los posibles efectos adversos, no deja de ser menos cierto, como se describe en las conclusiones de un estudio promovido por el Grupo de Estudio de Vacunación en el Adulto en 2007, que la labor del mé-

dico como mediador e informador de la existencia de las vacunas y de sus beneficios sigue siendo el principal eje en la comunicación con el paciente, con independencia de la tipología de la población y de sus características sociodemográficas <sup>(25)</sup>. Es decir, si las coberturas de vacunación de los propios trabajadores sanitarios son tan bajas (del 11,6%, cifra obtenida en la campaña de la vacuna pandémica 2009-2010 <sup>(19)</sup>), será difícil de transmitir el firme compromiso de los profesionales sanitarios en educar a la

población sobre los beneficios de las vacunas y fomentar la necesidad de su uso.

En contraste, en la evaluación posterior de una campaña de concienciación sobre vacunación antigripal auspiciada por SEGG y llevada a cabo entre personal sanitario y personas mayores en el invierno de 2011, los profesionales de Medicina y Enfermería de los Centros de Salud donde se realizó la campaña afirman haberse vacunado en un porcentaje en torno al 60% <sup>(26)</sup>.

# Recomendaciones de vacunación de los adultos mayores de 60 años

El **Grupo de Vacunas de la SEGG** recomienda la vacunación sistemática de todos los adultos mayores de 60 años con la vacuna: antigripal; anti-neumocócica; y antidiftérica, antitétanica y anti-tos ferina (vacunas dT/dTpa, tipo adulto) (tabla 1).

También se recomienda la vacunación selectiva de las personas de más de 60 años con las vacunas que estén indicadas en determinadas situaciones especiales (enfermedades de base, viajes internacionales, etc.) (tabla 1).

**TABLA 1** RECOMENDACIONES GENERALES DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS > 60 AÑOS (EN RAZÓN DE LA EDAD Y POR INDICACIÓN MÉDICA)

EN RAZÓN DE LA EDAD	
Vacuna	Pauta de administración
Difteria-tétanos (tipo adulto) o difteria-tétanos-tos ferina (tipo adulto)	1 dosis de recuerdo a los 60 años, si previamente han recibido 5 dosis documentadas.
Gripe	1 dosis anual.
Neumocócica	1 dosis (inmunocompetentes).
POR INDICACIÓN MÉDICA	
Vacuna	Pauta de administración
Varicela (individuos sin evidencia de inmunidad).	2 dosis espaciadas 4-8 semanas. Cardiopatías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes, insuficiencia renal, hepatopatía crónica, diálisis.
Meningocócica	1 dosis de vacuna conjugada en contactos domiciliarios de pacientes con enfermedad meningocócica. Viajes internacionales (áreas de riesgo, vacuna tetravalente en pacientes no vacunados previamente).
Hepatitis B	3 dosis de vacuna de adulto en pacientes con hepatopatía crónica, receptores frecuentes de hemoderivados, insuficiencia renal, viajeros a zonas endémicas. Pauta habitual: 0, 1, 6 meses. Pautas aceleradas de 4 dosis, si se requieren. 3 dosis de vacuna de formulación aumentada (40 mcg) o 4 dosis dobles (2 x 20 mcg) de vacuna de adultos sometidos a hemodiálisis. Pauta 0, 1, 2, 6 meses.





# Vacunación antigripal

La gripe es causada por un virus perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae* –en humanos por los tipos A y B– que se caracteriza por modificar con facilidad su estructura antigénica de forma más o menos profunda en función del tiempo, dando lugar a numerosos subtipos. Por esta razón, la infección por un determinado subtipo confiere escasa o nula protección frente a infecciones subsiguientes, a menudo causadas por diferentes variantes antigénicas.

El virus de la gripe presenta una gran capacidad infecciosa, transmitiéndose de persona a persona por la inhalación de gotitas conteniendo las partículas virales o aerosol, que expele al toser una persona infectada. El periodo de infectividad del virus de la gripe abarca desde 24-48 horas antes del inicio de los síntomas hasta unos 5 días después del inicio de la enfermedad, siendo este periodo más prolongado en niños.

El virus ataca el epitelio respiratorio y se adueña de la maquinaria de replicación de la célula hospedadora para producir una nueva progenie de partículas virales. Salvo en circunstancias excepcionales, el virus permanece restringido al epitelio respiratorio. Es la propia respuesta inmune del organismo infectado la que produce un número de citocinas proinflamatorias circulantes <sup>(27)</sup>, que son, en realidad, las encargadas de la mayor parte de los síntomas gripales sistémicos (fie-

bre, mialgia, malestar). Sin embargo, una respuesta inmune inadecuada, como la que a menudo ocurre en las personas mayores, puede derivar bien en una neumonía vírica primaria, bien en una infección bacteriana secundaria.

La gripe estacional cursa en forma de brotes epidémicos de intensidad variable, que duran entre 5 y 7 semanas en la estación fría (diciembre-marzo, en el hemisferio norte). Los virus causantes de los brotes estacionales son fruto de variaciones antigénicas menores (*drift*), que se producen en el genoma viral, resultando en la sustitución de aminoácidos en sitios antigénicos <sup>(28)</sup>. Estas variaciones menores en virus humanos preexistentes de tipo A hacen necesaria la revisión y la actualización anual de las cepas vacunales que componen la vacuna antigripal.

Las pandemias se deben a variaciones mayores (*shift*), que se producen por mecanismos de recombinación genética entre cepas humanas y cepas animales (aviar, porcina, etc.), dando lugar a una nueva cepa muy diferente a las que hasta ese momento habían circulado entre la población <sup>(28)</sup>.

## Características clínicas de la gripe

La infección por gripe en individuos sanos normalmente es un proceso no

complicado de vías altas respiratorias que suele resolverse espontáneamente en un plazo de 1-2 semanas. Sus síntomas aparecen súbitamente tras 1-3 días de incubación, siendo los más frecuentes la fiebre y los escalofríos, mialgia, fatiga, cefalea, acompañados frecuentemente de tos seca, rinitis y odinofagia. No es infrecuente que las personas infectadas estén asintomáticas, aunque no por ello pierden la capacidad de infectar.

A pesar de ello, la neumonía es una complicación relativamente frecuente, predominantemente en los pacientes mayores, las personas mayores aquejadas de enfermedad cardiorrespiratoria crónica, mujeres embarazadas e individuos con algún tipo de inmunodepresión. La etiología de la neumonía puede ser vírica, bacteriana o mixta <sup>(29)</sup>.

Las bacterias están presentes en un 75% de los pacientes que presentan neumonía grave. En estos casos, cuando el paciente parece estar recuperándose de los síntomas gripales, se produce la recurrencia de los síntomas respiratorios. Las bacterias implicadas de forma más frecuente en estos procesos son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y, en menor medida, *Haemophilus influenzae*. Hay evidencias científicas que demuestran que la infección por el virus de la gripe provoca inmunodepresión y promueve activamente la patogenicidad de estas bacterias, con el incremento del impacto de la enfermedad.

La edad avanzada es un importante factor de riesgo añadido en la enfer-

medad gripal, incluso en ausencia de otras afecciones subyacentes, a consecuencia del declive de la inmunidad celular. Si a ello unimos la mayor incidencia con la edad de otras condiciones médicas de carácter crónico, entenderemos que las muertes por gripe se incrementan con la edad, y alcanzan su mayor expresión en los mayores con enfermedad crónica asociada.

Otras complicaciones frecuentes de la gripe son las exacerbaciones de asma, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y de otros procesos pulmonares, como la fibrosis quística. La mayoría de las ocasiones, los pacientes mayores presentan una sintomatología más intensa que otros grupos de edad en el tracto respiratorio inferior, incluida tos productiva, dificultad respiratoria, respiración jadeante y dolor torácico. La presencia de fiebre no es tan común como en adultos jóvenes. Si consideramos que las personas mayores pueden llegar a perder el 2-3% de la masa muscular por día de reposo encamado, se entiende la incapacidad que una infección gripal puede llegar a causar. De hecho, en Estados Unidos, la gripe y la neumonía se hallan entre las seis principales causas de incapacidad permanente en mayores de 65 años <sup>(30)</sup>. A consecuencia de la gripe, entre 4 y 10 personas mayores de cada 1.000 requieren hospitalización. Estudios recientes han conseguido relacionar los brotes anuales de gripe con un exceso de mortalidad durante los meses invernales en población de avanzada edad, debido a ataque cardíaco, infarto, exacerbaciones diabéticas e

insuficiencia cardiaca congestiva<sup>(31,32)</sup>. Estas observaciones apuntan de nuevo al carácter proinflamatorio de la enfermedad por gripe y de sus complicaciones. Más del 90% del exceso de mortalidad atribuible a la gripe se produce en población por encima de los 65 años, por lo que la prevención, el diagnóstico y un abordaje terapéutico adecuado de la enfermedad repercuten significativamente en el bienestar de estas personas<sup>(33)</sup>.

## Impacto epidemiológico y social de la gripe

Las epidemias de gripe se han identificado como causa mayor de morbilidad y de incremento de la mortalidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el mundo la gripe provoca anualmente entre 3 y 5 millones de casos de enfermedad grave e induce la muerte de entre 250.000 y 500.000 personas. En el mundo industrializado, la mayoría de las defunciones asociadas a la gripe se producen en personas mayores de 65 años.

La gripe se presenta en forma de brotes epidémicos más o menos importantes, habitualmente todos los años y durante los meses fríos, como consecuencia de las variaciones menores de los virus A y B. Las epidemias progresan en la población a través de los grupos familiares y en las instituciones cerradas (guarderías, colegios, centros residenciales de mayores, cuarteles, etc.) y pueden afectar a la mayoría de las personas<sup>(34)</sup>.

La gripe A puede, además, ocasionar pandemias como consecuencia de la aparición de variantes mayores, frente a las que la población carece absolutamente de inmunidad. Se presentan varias ondas epidémicas, que no ocurren necesariamente en los meses fríos, y afectan en pocos meses a todo el mundo<sup>(34)</sup>.

La OMS estima que, cada año, entre un 5 y un 15% de la población del hemisferio norte contrae la gripe<sup>(35)</sup>. Esto ocurre en un periodo relativamente breve, alcanzándose tasas de incidencia máximas, durante la temporada de gripe, de entre 300 y 500 casos por 100.000 habitantes y semana, según datos recogidos por el Centro Nacional de Epidemiología. En subgrupos de población cerrada (institucionalizados, escolares), la tasa de infección puede llegar hasta el 50%.

La actividad gripal en España en la temporada 2011-2012 fue moderada y se asoció a una circulación predominante del virus de la gripe A(H3), con una contribución creciente del virus B a partir del pico de la onda epidémica<sup>(36)</sup>. El pico se alcanzó en febrero de 2012, siendo más tardío que en temporadas precedentes.

Los menores de 15 años fueron el grupo de edad más afectado, con mayores tasas de incidencia acumulada en los menores de 5 años. Se notificaron 29 brotes de gripe distribuidos por gran parte del territorio nacional, 20 de ellos en residencias geriátricas<sup>(36)</sup>.

Del análisis filogenético de las muestras de virus gripales que circularon en España, la mayoría de los grupos

genéticos del virus A(H3) caracterizados se incluyeron en tres grupos genéticos: el 44,5% fueron A/Iowa/19/2010(H3N2), el 44,5% A/Victoria/361/2011(H3N2) y el 11% A/England/259/2011(H3N2), grupos considerados distintos de la cepa vacunal A/Perth/16/2009(H3N2). La mayoría de los virus B analizados se asemejaron filogenéticamente a B/Bangladesh/3333/2007 (linaje Yamagata), cepa no incluida en la vacuna antigripal de temporada.

Durante las semanas 7-9/2012 se observó un exceso de mortalidad por todas las causas que superó en un 17% los umbrales de alerta. El 80% de este exceso afectó casi exclusivamente a los mayores de 75 años <sup>(36)</sup>.

Se notificaron 609 casos graves hospitalizados confirmados de gripe, 50 de ellos fallecieron. El mayor porcentaje de casos graves de gripe se registró en los mayores de 64 años, seguido de los menores de 5 años. El 78% presentó algún factor de riesgo de complicaciones de gripe y el 47% había recibido la vacuna antigripal en la temporada <sup>(36)</sup>.

Las defunciones en casos graves hospitalizados confirmados de gripe se concentraron fundamentalmente en los mayores de 64 años. El 94% presentó algún factor de riesgo de complicaciones y el 40% había recibido la vacuna antigripal de esta temporada. La letalidad observada, en términos de defunciones entre pacientes hospitalizados por gripe confirmada, sugiere una menor gravedad de la enfermedad en la temporada 2011-2012 con respecto a las dos temporadas

previas. Desde la temporada pandémica 2009-2010 se ha observado un desplazamiento progresivo de las defunciones hacia los grupos de mayor edad <sup>(36)</sup>.

Los resultados preliminares obtenidos en febrero de 2012 mostraron un efecto protector moderado de la vacuna antigripal 2011-2012, en pacientes pertenecientes a grupos recomendados de vacunación que son atendidos en las consultas centinela. La demostración de un efecto protector en los grupos elegibles para vacunación refuerza la importancia de las recomendaciones oficiales de vacunación antigripal. En una temporada caracterizada por una onda epidémica tardía con una limitada concordancia entre las cepas de gripe circulantes y vacunales, los resultados sugirieron un descenso de la efectividad vacunal al aumentar el tiempo transcurrido entre la administración de la vacuna y el inicio de la enfermedad <sup>(36)</sup>.

Durante la temporada 2011-2012 se observó una diversidad en los virus de la gripe que circularon predominantemente en las diferentes regiones del hemisferio norte. En Canadá predominó la circulación del virus de la gripe B, mientras que en los Estados Unidos de América fue el virus A(H3N2), y en México y otros países de Centroamérica el virus mayoritario fue el A(H1N1)pdm09. En Asia, en el norte de China y Mongolia, al principio de la temporada circuló mayoritariamente el virus B, cambiando posteriormente a un predominio de virus A(H3N2), mientras que en la República de Corea y Japón sucedió a la inversa <sup>(36)</sup>.

Se detectaron ciertas variaciones antigénicas en los virus A(H3N2) caracterizados, con respecto a las cepas incluidas en la vacuna antigripal recomendada para la temporada 2011-2012 en el hemisferio norte. Respecto a los virus de la gripe B caracterizados se notificaron tanto virus del linaje Victoria como del Yamagata, este último no incluido entre las cepas vacunales <sup>(36)</sup>.

La temporada de gripe 2011-2012 en Europa, a diferencia de otras temporadas estacionales, se inició más tardíamente y no tuvo un claro patrón de difusión geográfica, observándose cierta variabilidad entre países en cuanto al nivel de impacto. El tipo de virus gripal que se detectó con más frecuencia fue el A(H3N2), con una pequeña contribución de virus A(H1N1) pdm09 y de virus B, aumentando este último al final de la temporada <sup>(36)</sup>.

Las características de los virus de la gripe A(H1N1) detectados más recientemente (septiembre de 2012-enero de 2013) son, genética y antigénicamente, compatibles con el virus pandémico A(H1N1) pdm09. la mayoría de estas cepas están antigénicamente relacionadas con la cepa vacunal A/California/7/2009. En cuanto a las cepas recogidas de los virus A(H3N2) en este periodo de tiempo, la mayoría de las muestras iniciales mostraron compatibilidad antigénica con la cepa vacunal A/Victoria/361/2011 y con la cepa A/Texas/50/2012. Sin embargo, muestras más tardías de A(H3N2) muestran mucha menor correlación con la cepa de la vacuna de la temporada 2012-2013. En cuanto a los virus B, han circulado tanto la cepa B/Victoria/

2/87 como la B/Yamagata/16/88 y, dependiendo de los países, una ha prevalecido sobre la otra. El virus vacunal fue B/Wisconsin/1/2010-like (linaje Yamagata), y su correlación con la cepa Victoria fue menor que con la Yamagata <sup>(37)</sup>.

Los brotes de gripe estacional conllevan un incremento de la demanda asistencial, lo que supone un aumento espectacular de las visitas ambulatorias, lo cual sobrecarga los servicios de urgencia y la capacidad hospitalaria. Las tasas de hospitalización asociadas con la gripe son máximas en el grupo etario por encima de 65 años, seguido por el grupo de 50-64 años, donde la prevalencia de personas con factores de riesgo es ya muy elevada (en torno al 40%), lo que explica el incremento en las hospitalizaciones <sup>(38)</sup>.

En España, se calcula que entre el 10 y el 14,8% de las incapacidades transitorias anuales son producto de la gripe.

La gripe puede causar enfermedad grave no solo a las personas mayores, sino en cualquier grupo etario; aquellos con mayor riesgo, junto con las personas de mayor edad, son los menores de 2 años, las embarazadas y las personas de cualquier edad que presenten una condición médica crónica en su salud.

En nuestra sociedad hay cierta tendencia a minusvalorar el impacto sanitario real que presentan las epidemias estacionales. Sin embargo, se ha estimado que la mortalidad acumulada de las epidemias estacionales del pasado siglo excedió a aquella provocada por las tres grandes pandemias

que se produjeron en dicho siglo. Este hecho debe hacernos reflexionar acerca de que no solo las grandes pandemias, sino también los brotes anuales, deben considerarse como grandes amenazas a la salud pública. Las Autoridades Sanitarias son una pieza importante de la prevención de la gripe, pero la vigilancia epidemiológica y la efectividad de las medidas preventivas pasan por la actuación de todos los profesionales dedicados a la preservación y promoción de la salud.

## La vacunación, clave para el control de la gripe

La vacunación es el método con una mejor relación coste-efectividad de prevención primaria de la gripe. La intención de cualquier inmunización frente a un agente infeccioso es replicar la respuesta inmune que se produciría tras una infección natural. Para el caso de la gripe, se ha venido considerando que el parámetro adecuado sobre el que se sustenta la eficacia vacunal es la inducción y la presencia en suero de anticuerpos neutralizantes del virus. Estos anticuerpos encuentran su diana en las glicoproteínas de la cubierta viral, la neuraminidasa (NA) y la hemaglutinina (HA), fundamentalmente esta última. Se ha establecido que la presencia de anticuerpos circulantes específicos anti-HA protege frente a la gripe, y específicamente frente al desarrollo de neumonía grave, ya que estos anticuerpos tienen capacidad de pasar desde la sangre al tejido pulmonar. Las vacunas antigripales actuales

contienen dos antígenos frente al virus tipo A y uno más frente al tipo B, y se formulan de acuerdo con las recomendaciones que anualmente emite la OMS.

La composición recomendada para la temporada 2013-2014 en el hemisferio norte incluye los siguientes subtipos vacunales: se mantiene el virus tipo A/California/7/2009 (H1N1)pdm09; también se mantiene el virus tipo A/Victoria/361/2011 (H3N2); y se cambia al virus B/Massachusetts/2/2012-like, que guarda mejor correlación antigénica con las cepas B aisladas más recientemente <sup>(37)</sup>.

Las nuevas vacunas cuadrivalentes surgen por la cocirculación de dos linajes de virus de la gripe tipo B, el linaje B/Victoria y el linaje B/Yamagata, para los que el virus vacunal B de la vacuna trivalente no proporciona la suficiente protección cruzada. El impacto teórico en salud pública de la vacuna cuadrivalente frente a la trivalente es dependiente de las cepas circulantes en cada estación. Cuestiones sobre la capacidad de producción de esta nueva vacuna en función de una mayor demanda, costes de la vacuna, seguridad, etc., están aún por resolver. Aquellos países que consideren incluir dos virus de influenza B en su vacuna, que usen adicionalmente de nuevo el virus tipo B/Brisbane/60/2008 (de la línea de virus B/Victoria), que ya fuera recomendada en las primeras vacunas cuadrivalentes, novedad de la pasada temporada 2011-2012 <sup>(37,39)</sup>.

Para la inmunización de las personas mayores suelen usarse vacunas inactivadas (tabla 2), que pueden ser:

- Vacunas con virus enteros inactivados.
- Vacunas con virus inactivados y fraccionados, de administración intradérmica y/o subcutánea.
- Vacunas con virus inactivados y fraccionados de administración intradérmica.

- Vacunas con antígenos de superficie o subunidades de la envoltura viral (NA y HA).
- Vacunas con antígenos de superficie y adyuvante.
- Vacunas con antígenos de superficie en virosoma.

Se recomienda la administración anual de una dosis de vacuna antigripal, durante la campaña de vacunación (octubre-noviembre, en el hemisferio norte) o en cualquier momento

**TABLA 2** VACUNAS FRENTE A LA GRIPE COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA

Tipo de vacuna	Nombre comercial y compañía	Edad autorizada	Vía de administración
Virus fraccionados	- Vacuna Antigripal Pasteur® (Sanofi Pasteur MSD) - Gripavac® (Sanofi Pasteur MSD) - Mutagrip® (Sanofi Pasteur MSD) - Vaxigrip® (Sanofi Pasteur MSD) - Fluarix® (GSK)	> 6 meses	Intramuscular o subcutánea profunda
Subunidades	- Chiroflu® (Novartis) - Influvac® (Abbott Labs)	> 6 meses	Intramuscular o subcutánea profunda
Subunidades virosómicas	- Inflexal V® (Berna Biotech)	> 6 meses	Intramuscular o subcutánea profunda
Subunidades + adyuvante MF59C	- Chiomas® (Novartis)	≥ 65 años	Intramuscular
Virus fraccionados vía intradérmica	- Intanza® 9 µg (Sanofi Pasteur MSD)	18-59 años	Intradérmica
	- Intanza® 15 µg (Sanofi Pasteur MSD)	> 60 años intradérmica	Intradérmica
Virus vivos atenuados	- Fluenz® (AstraZeneca Farmacéutica Spain, SA)	≥ 24 meses - < 18 años	Intranasal



posterior, si no se ha podido practicar la vacunación en las fechas previstas. El retraso en alcanzar el pico epidémico ocurrido en la temporada 2011-2012 puede justificar prolongar la campaña de vacunación o utilizar aquellas vacunas que proporcionen una respuesta inmunológica más robusta.

El nivel de seguridad de las vacunas inactivadas es excelente. Cada año se distribuyen cientos de millones de dosis, y los efectos adversos son extremadamente raros. Por otra parte, la efectividad de la vacunación antigripal es muy alta. La vacunación reduce la cantidad de episodios del tracto respiratorio atribuibles a la infección, disminuye tanto el número de consultas en todos los grupos de edad como la ratio de hospitalizaciones y fallecimientos entre la población de mayor edad y aquellos otros con riesgo mayor para presentar complicaciones graves.

Un fenómeno a considerar en la vacunación de las personas mayores es que se suele generar una respuesta inmune menos robusta que en adultos más jóvenes. Para solventar esta situación, los fabricantes de vacunas han ideado diferentes estrategias:

- Incrementar la dosis de antígeno en las vacunas convencionales.
- Incluir adyuvantes en la formulación de las vacunas.
- Utilizar la vía intradérmica.

Varios trabajos han demostrado una mayor respuesta inmune de las vacunas con adyuvante y de las vacunas de administración intradérmica

cuando se comparan con las vacunas clásicas, beneficio que se produce especialmente en las personas mayores (40, 41).

Por otro lado, las vacunas virosómicas incorporan los antígenos en virosomas (pequeñas vesículas fosfolipídicas que imitan al virión), con la intención de mejorar la exposición del antígeno al sistema inmune.

La vía de administración en adultos es la intramuscular en deltoides, pero hoy ya es posible la elección de la vía de administración intradérmica que podría facilitar la vacunación en determinados casos. La vacunación por vía intradérmica se consigue gracias a una microaguja de 1,5 mm. Se administran 15 µg de antígeno hemaglutinina en la dosis autorizada para mayores de 60 años, que consiguen una respuesta inmunológica más robusta que cuando se administra la vacuna trivalente IM convencional del mismo fabricante.

## Vacunación antigripal y beneficios para la salud de las personas mayores

Diversos estudios han demostrado que, siempre que haya una buena correspondencia entre las cepas circulantes del virus y las incluidas en la composición anual de la vacuna, la eficacia de las vacunas inactivadas convencionales en personas mayores se sitúa alrededor del 60% (42). Los beneficios clínicos de la vacunación antigripal en población mayor también han sido ampliamente constatados;



por ejemplo, un estudio que incluyó a 300.000 personas mayores no residenciales durante dos temporadas de actividad gripal concluyó que la vacunación se asociaba a una reducción significativa en el número de neumonías (29-32%), enfermedad cardíaca (19%) y enfermedad cerebrovascular (16-23%)<sup>(43)</sup>. Son varios los trabajos y los metaanálisis que concluyen que la vacunación es eficaz para reducir las tasas de hospitalización y mortalidad, tanto en poblaciones de personas mayores que viven en domicilio particular, como en poblaciones residentes en centros o instituciones.

## Seguridad vacunal

La seguridad de las vacunas antigripales inactivadas es, en general, excelente, y en ningún caso pueden provocar la gripe. Las reacciones adversas más frecuentes se producen en el ámbito local, en la zona de la inyección, y consisten en dolor, inflamación, eritema e induración, con una duración de 1-2 días, que aparecen en un 5% de los individuos vacunados. Pueden producirse episodios febriles, mialgia o malestar. Los acontecimientos adversos graves son excepcionales.

Las vacunas antigripales inactivadas están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad al huevo, o en aquellos con historial de reacciones alérgicas subsiguientes a un acto vacunal. No está recomendado administrar vacuna antigripal en personas con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré, salvo que el riesgo de

infección gripal y sus complicaciones se considere muy alto.

## Recomendaciones oficiales de vacunación antigripal

### Europa

En Europa coexisten diferentes recomendaciones en cuanto a la edad a partir de la cual se establece la vacunación frente a la gripe. Por ejemplo, en Austria y Polonia, la vacunación se recomienda universalmente a la población mayor de 50 años; en Alemania, España, Grecia e Islandia, a partir de los 60 años; en Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, los Países Bajos, Irlanda, Italia, Noruega, Portugal, el Reino Unido, Suecia y Suiza, a partir de los 65 años. En diciembre de 2009, el Consejo de la Unión Europea adoptó la recomendación de estimular a los países miembros a ejecutar los planes y acciones necesarios para conseguir elevar las tasas de cobertura de vacunación antigripal en los grupos de riesgo (incluidos los mayores de 65 años) de forma inmediata, con el propósito de alcanzar el objetivo del 75% en la temporada invernal de 2014-2015. Igualmente se fomenta la recomendación de vacunación para todos los trabajadores sanitarios, actualmente con coberturas muy bajas de vacunación.

Las sociedades europeas de Geriátrica y Gerontología (EU Geriatric Medicine Society y la International Association of Gerontology and Geriatrics-European Region) han elaborado un documento de consenso mediante

el que se estimula la vacunación universal de los mayores, estableciendo la edad de 60 años para comenzar a aplicar la vacunación anual de forma sistemática. Una buena oportunidad para evaluar y actualizar el historial de vacunación de un mayor lo constituye su ingreso en una residencia o centro geriátrico.

## Estados Unidos

Las recomendaciones de vacunación antigripal alcanzan al conjunto de la población por encima de los 6 meses de edad.

## España

La Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene publicó sus recomendaciones en ma-

teria de vacunaciones sistemáticas del adulto, en las que se indica la vacunación anual universal de toda persona a partir de la edad de 60 años y se recomienda comenzar activamente por el grupo de edad de 60-64 años, dada la elevada prevalencia de enfermedades crónicas de base en esta población (40%) (44, 45). Son ya varias las comunidades autónomas (Cataluña, Madrid, Murcia) que han implantado la vacunación sistemática a partir de los 60 años. Se recomienda el uso de vacunas inactivadas de inmunogenicidad aumentada para personas mayores de 65 años para solventar el decaimiento del sistema inmunitario que se observa en esas edades. También se recomienda la vacunación de todo el personal de los centros y residencias geriátricas y de los cuidadores domiciliarios de este colectivo.

# Recomendaciones de vacunación antigripal de la SEGG

**De acuerdo con las recomendaciones nacionales e internacionales, la SEGG recomienda la vacunación:**

- 1. Universal a todas las personas de 60 o más años, valorando la posibilidad de iniciar la vacunación a partir de los 50 años.**
- 2. Todos los familiares que conviven con las personas mayores, tanto adultos como niños mayores de 6 meses de edad.**
- 3. Personal que cuida y atiende a las personas mayores en instituciones, hospitales o domicilio.**
- 4. Personal sanitario de cualquier servicio asistencial, tanto hospitalario como comunitario o de diferentes instituciones, en contacto con pacientes y/o residentes.**
- 5. Personas con enfermedades crónicas o que requieran cuidados crónicos independientemente de la condición médica por la que precisen este tipo de atención y de su edad.**
- 6. Personas que asisten a domicilio a sujetos con riesgo elevado.**

## **Acciones exitosas de promoción de la vacunación antigripal en el adulto**

Aunque la información es escasa sobre los factores que contribuyen a las bajas coberturas de vacunación antigripal en los distintos países o regiones, se han intentado un buen número de intervenciones que parecen capaces de incrementar las ratios de vacunación. En primer lugar, es fundamental que exista disponibilidad de la vacuna a aplicar, pues no han sido infrecuentes las brechas en el suministro de los preparados. La publicitación por parte de las instituciones públicas de las campañas es un factor interesante, como se demostró en Australia con el programa de vacunación antineumocócica, consiguiendo un incremento del 39 al 73% entre 2005 y 2006. Las iniciativas promovidas por colectivos o instituciones profesionales también pueden contribuir a la mejora de la cobertura: la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología puso en marcha una campaña de sensibilización pro-vacunación no solo de las personas mayores de 60 años, sino de su entorno familiar y de los profesionales sanitarios y no sanitarios que les atienden o conviven a diario, consiguiéndose una valoración positiva y un alto nivel de recuerdo de los mensajes emitidos <sup>(26)</sup>.

En la tabla 3 se relacionan una serie de estrategias diseñadas para la consecución de coberturas vacunales elevadas.

**TABLA 3 ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN ANTIGRI PAL PARA MEJORAR LA COBERTURA VACUNAL**

Lugar/Grupo	Estrategia
Centros de Salud	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vacunación oportunista:</b> ofrecimiento de la vacuna a la población de riesgo que entre en contacto con Atención Primaria antes de la temporada gripal.</li> <li>• <b>Informar y sensibilizar a la población diana</b> sobre la necesidad de vacunarse:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Divulgación de la campaña en medios de comunicación (radio, periódico), carteles, hojas informativas desde el área de cita previa y consultas.</li> <li>– Educación sanitaria individualizada de la población desde las consultas médicas y de enfermería para vencer las barreras, miedos y falsas concepciones sobre la vacunación.</li> </ul> </li> <li>• Realización de <b>recordatorios</b> postales (carta personalizada) o telefónicos/SMS a la población de riesgo mediante informatización de los sistemas de información y registro.</li> <li>• <b>Recaptación</b> de aquellos pacientes que no acuden a las citas de vacunación.</li> <li>• Mejorar la <b>accesibilidad</b> a los puntos de vacunación:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Planificar programas de vacunación en lugares no tradicionales.</li> <li>– Flexibilidad de horarios y citas y eliminación de barreras burocráticas.</li> </ul> </li> </ul>
Hospitales	<p>Vacunación antes del alta hospitalaria de los pacientes pertenecientes a grupos de alto riesgo o que han requerido hospitalización por problemas relacionados con un mayor riesgo de complicaciones al padecer gripe.</p>
Atención domiciliaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administración de la vacuna en el domicilio de la población de riesgo.</li> <li>• Indicación de vacunación a los cuidadores y convivientes de estos pacientes.</li> </ul>
Centros proveedores de servicios a población de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ofertar la vacunación a los individuos de riesgo desde antes del inicio de la temporada de gripe (colaboración intersectorial con los servicios sanitarios de centros sociales, recreativos, residencias, centros de hemodiálisis, centros para crónicos, etc., ya sean públicos o privados).</li> </ul>
Personal sanitario	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ofrecimiento de la vacunación en su puesto de trabajo (búsqueda activa).</li> <li>• Realización de campañas de educación del personal sanitario acerca de los beneficios de la vacuna sobre su salud y la de los pacientes.</li> </ul>

# Vacunación frente a neumococo

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) constituyen un importante problema de salud pública en las personas mayores y adultos más jóvenes con factores de riesgo de los países desarrollados (46-48). A pesar del aumento creciente de las resistencias del germen a los antibióticos (49, 50), principalmente a la penicilina, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro todavía es efectivo en la mayoría de los casos (51). No obstante, la letalidad en las personas mayores con enfermedad neumocócica invasora (neumonía neumocócica bacteriémica en la mayoría de los casos) todavía es elevada, entre el 20 y el 40%, y la mayor parte de las muertes se producen a pesar del tratamiento antibiótico adecuado (49, 50). La presencia de condiciones médicas concomitantes aumenta el riesgo de enfermedad neumocócica y de sus complicaciones (52, 53). Entre ellas destacan la inmunodeficiencia/inmunosupresión, la asplenia anatómica o funcional, la hepatopatía crónica y cirrosis, la enfermedad respiratoria crónica, cardiovascular y diabetes mellitus, el tabaquismo y el alcoholismo. La llamada enfermedad neumocócica invasora (ENI) agrupa a un conjunto de síndromes que constituyen las formas más graves de la infección neumocócica: bacteriemia, que puede estar o no asociada a neumonía; meningitis; pleuritis; artritis; peritonitis primaria, y pericarditis. En formas no invasoras,

*S. pneumoniae* también es el microorganismo que con mayor frecuencia se asocia al origen de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), donde está presente en cerca del 50% de los casos en adultos y de otras patologías en niños, como otitis media aguda o sinusitis (52, 53).

## Microbiología

Los neumococos son un grupo de bacterias grampositivas con forma de lanceta, anaerobios facultativos. Se observan típicamente pareados (diplococos), pero pueden aparecer agrupados en cadenas cortas. Algunos tipos de neumococo se presentan encapsulados, estando sus superficies compuestas por polisacáridos complejos. Los microorganismos encapsulados son patógenos para los humanos y los animales de experimentación, mientras que aquellos que carecen de cápsula no lo son. Los polisacáridos capsulares son la base primaria de la patogenicidad de las bacterias, protegen contra la fagocitosis e impiden que los anticuerpos y el complemento alcancen las estructuras internas de la bacteria (54). Son antigénicos, es decir, inductores de la producción de anticuerpos específicos en el huésped, y son el fundamento para la clasificación de los neumococos en diferentes serotipos. En función de su reacción con anti-

sueros tipo específicos, se identifican 93 serotipos, aunque tan solo entre 15 y 20 de ellos causan la mayoría de las enfermedades neumocócicas a nivel mundial (55-57). La producción de anticuerpos específicos para cada polisacárido capsular se identifica como marcador de protección. Estos anticuerpos interactúan con el complemento para opsonizar los neumococos, facilitando la fagocitosis y la eliminación del microorganismo. Algunos de estos anticuerpos son capaces de reaccionar frente a varios polisacáridos capsulares químicamente relacionados entre sí, pudiendo proporcionar una protección cruzada adicional frente a serotipos distintos.

La mayoría de las infecciones en humanos por neumococo están causadas por unos pocos serotipos. De hecho, los 10 serotipos más comunes son responsables de un 62% de la enfermedad invasora a nivel mundial. La prevalencia de cada serotipo difiere en función de la edad del paciente y del área geográfica. En los EE.UU., mientras que los siete serotipos aislados más frecuentemente en sangre o en líquido cefalorraquídeo provocan en torno al 80% de las infecciones en niños menores de 6 años, tan solo se encuentran en el 50% de las muestras de niños más mayores y adultos.

El único reservorio conocido de *Streptococcus pneumoniae* es el ser humano. Los neumococos están presentes comúnmente en el tracto respiratorio y pueden aislarse de la nasofaringe de muchos adultos sanos (58). El porcentaje de portadores asintomáticos varía con la edad, el entorno y la presencia de infecciones en el

tracto respiratorio alto. Es fácil encontrarlos como colonizadores habituales de la nasofaringe de niños y adultos jóvenes. La prevalencia de portadores puede llegar hasta el 60% en niños en edad preescolar, hasta el 35% en niños en edad escolar y hasta el 29% de los adultos jóvenes (59, 60).

La tasa de colonización en los adultos está íntimamente relacionada con la convivencia con niños: solo en el 6% de los adultos que no conviven con niños puede encontrarse neumococo en su nasofaringe, frente al 29% de aquellos que sí lo hacen (59, 60).

El neumococo se transmite de persona a persona por la inhalación de gotitas de Pflügge infectadas o por autoinoculación en personas portadoras de la bacteria en su tracto respiratorio alto. Existe una elevada correspondencia entre aquellos serotipos causantes de infección y aquellos que pueden encontrarse en portadores asintomáticos. Otros factores, como el hacinamiento, la estación climatológica y la presencia de patología infecciosa respiratoria del tracto respiratorio superior, favorecen la diseminación de la bacteria.

El periodo de transmisibilidad se prolonga hasta que las secreciones en boca y nariz dejan de contener un número relevante de neumococos, lo cual suele ocurrir 24 horas después de la instauración de un tratamiento antibiótico eficaz (55, 58).

El diagnóstico de certeza se obtiene aislando la bacteria de la sangre u otras partes del cuerpo que en condiciones normales debiera ser estéril, como el líquido pleural. La presencia

en una muestra de esputo a la tinción de Gram de diplococos, con su típica forma de lanceta, es sugerente de infección neumocócica.

El tratamiento es antibiótico, aunque numerosas cepas invasoras son resistentes a la penicilina. Habitualmente, el tratamiento se inicia con amoxicilina/clavulánico, cefalosporinas de amplio espectro, quinolonas y vancomicina, hasta que se dispone de los resultados de las pruebas de sensibilidad antibiótica.

El uso de antibióticos conlleva un importante impacto ecológico sobre los neumococos de la nasofaringe y ejerce una gran capacidad de selección sobre cepas resistentes preexistentes por concentraciones bajas de antibiótico, insuficientes para erradicar la flora residente. Guillemot y cols. demostraron que el riesgo de ser portador de neumococos resistentes a penicilina se relacionaba con dosis bajas y con duración prolongada de los tratamientos antibióticos. Los cursos cortos de antibiótico limitan la selección y la diseminación de neumococos resistentes. Los macrólidos de vida media larga, aunque se usen en ciclos cortos, tienen un gran impacto sobre la selección de resistencias en la nasofaringe. La larga vida de estos fármacos hace que las bacterias se expongan a concentraciones subinhibitorias durante tiempos muy prolongados, con la consiguiente acción selectiva para el desarrollo de resistencias<sup>(61)</sup>.

En Europa, el antibiótico con la mayor tasa de resistencia (intermedia + resistente) fue la eritromicina (17,6%),

seguido de penicilina (8,9%). Casos reportados implicando a los serotipos 1, 14, 19A, 19F y 23F se mostraron multirresistentes a tres o más antibióticos (penicilina, eritromicina y cefotaxima). Las tasas de casos de serotipos no susceptibles a antibióticos fueron mayores en los países del este y sur de Europa, y en Finlandia.

En España, el aumento de la resistencia combinada a la penicilina y a la eritromicina en los neumococos invasores se asoció con el aumento de la prevalencia de cinco serotipos (6B, 9V, 14, 19F y 23F) resistentes a diversos antibióticos, relacionado con el consumo de betalactámicos y macrólidos en las décadas de los años 80 y 90. Según datos del CNM-ISCI III del periodo 1979-1985, estos cinco serotipos constituyeron el 76,6% de los neumococos invasores que presentaban resistencia a la penicilina, cifra que asciende al 88% en el periodo de 1998-2000<sup>(62)</sup>.

Con la comercialización de la vacuna conjugada frente a siete serotipos (VNC-7) en España, se fue produciendo en paralelo un descenso de las cepas neumocócicas causantes de ENI resistentes a la penicilina en todos los grupos de edad, desde el 36,1% en el periodo anterior a la VNC-7 (1997-2001) hasta el 22,4% en el periodo 2007-2008.

Este hecho podría estar relacionado, entre otros factores, con la inmunidad producida por la VNC-7, ya que cuatro serotipos incluidos en la vacuna y resistentes a la penicilina descienden de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ): el serotipo 6B des-

ciende del 16,7 al 0%, el serotipo 9V del 15,9 al 9,1%, el serotipo 19F del 13,7 al 7,3% y el serotipo 23F del 12,6 al 3,8%; mientras que la proporción del serotipo 14, también incluido en la VNC-7, fue similar en ambos periodos (29,6 frente a 26,4%) <sup>(62)</sup>.

A partir de 2008, la resistencia a la penicilina se ha mantenido sin cambios, aumentando incluso ligeramente (22% en 2008; 26% en 2011) debido al aumento de algunos serotipos resistentes no incluidos en la VNC-7, fundamentalmente el 19A <sup>(63)</sup>.

## Características clínicas, epidemiología y carga de la enfermedad neumocócica invasora (ENI)

Los síndromes clínicos más importantes de la enfermedad neumocócica son la neumonía, la bacteriemia sin foco y la meningitis.

La neumonía neumocócica es la presentación clínica más frecuente (el 80% de los casos) de la ENI en adultos, si bien la neumonía por sí sola no puede considerarse como “invasora”, pues en torno al 80% cursa sin bacteriemia. Además, se estima que hasta un 50% de las neumonías adquiridas en la comunidad podrían estar causadas por neumococo. El periodo de incubación es corto, entre 1 y 3 días. Los síntomas más característicos incluyen un pico brusco de fiebre y escalofríos y rigidez. También es frecuente la presencia de dolor torácico, tos productiva con esputo con moco

purulento y de aspecto herrumbroso, disnea, taquipnea, hipoxia, taquicardia, malestar y debilidad general. Otros síntomas, como náuseas, vómitos y dolor de cabeza, son menos frecuentes.

Después de analizar los datos epidemiológicos disponibles, Fedson y Scott <sup>(64)</sup>, y Fedson y Musher <sup>(65)</sup> estiman que la incidencia de enfermedad neumocócica invasora (meningitis neumocócica, neumonía neumocócica bacteriémica, bacteriemia sin foco y otras formas bacteriémicas) en las personas de 65 o más años de los países desarrollados es como mínimo de 50 por 100.000 personas/año. La incidencia de ENI está directamente relacionada con la edad, identificándose dos picos máximos: en niños menores de 2 años y en adultos mayores de 65 años, llegando a alcanzar tasas de 70 por 100.000 habitantes en mayores de 70 años <sup>(66)</sup>. En niños, la inmadurez del sistema inmune probablemente sea la causa del primer pico etario; la inmunosenescencia es probable que cause el segundo.

Se estima que en EE.UU. se producen anualmente unas 175.000 hospitalizaciones por neumonía neumocócica. Neumococo es responsable de hasta el 36% de las neumonías adquiridas en la comunidad en adultos y de cerca del 50% de las neumonías nosocomiales. La neumonía neumocócica es también una complicación frecuente de la gripe y del sarampión. En torno al 5-7% de los casos de neumonía neumocócica traen como consecuencia la muerte del paciente y esta tasa puede llegar a ser mucho más alta en ancianos. La pneumo-



nía puede provocar complicaciones como el empiema, la pericarditis, la obstrucción bronquial y la formación de absceso pulmonar.

En Cataluña, en un estudio poblacional de base hospitalaria efectuado por Domínguez *et al.*, <sup>(67)</sup>, se ha encontrado una incidencia de 30 por 100.000 personas/año. Es probable que la incidencia real sea bastante más elevada, pues en nuestro medio no todos los casos de neumonía en los ancianos son ingresados en el hospital y raramente se efectúa el hemocultivo en los pacientes de procesos respiratorios agudos que son atendidos en sus domicilios o en las residencias de ancianos donde están internados <sup>(68)</sup>.

En la Comunidad de Madrid, en el año 2011, según el sistema EDO de declaración obligatoria de enfermedades, se registraron 447 casos de ENI; el 16,6% de los casos se registró en menores de 5 años (incidencia de 20,05 por 100.000 habitantes en esta población) y casi el 45% de los casos se dio en mayores de 59 años (15,37 por 100.000). La forma de presentación más frecuente fue la neumonía (55,1%), seguida de bacteriemia sin foco (15,2%). La letalidad fue del 12,1%, siendo más elevada por encima de 49 años en pacientes con antecedentes patológicos y en la forma clínica de sepsis. Los serotipos más frecuentes fueron 1, 3, 19A, 7F, 8 y 6C. Los serotipos incluidos en la vacuna conjugada 13-valente fueron responsables del 53% de los casos en población general y del 63% en los niños de la cohorte de vacunación. Los serotipos incluidos en la vacuna

de polisacáridos 23-valente causaron el 72,8% de los casos en población general y el 65,3% en mayores de 59 años. La proporción de casos debidos a cepas con sensibilidad reducida a penicilina fue del 0,2% y con resistencia a eritromicina del 23%.

Si bien las formas invasoras de enfermedad neumocócica son las más graves en los ancianos, las formas no invasoras, en especial las neumonías neumocócicas no bacteriémicas, son mucho más frecuentes que las invasoras <sup>(69-74)</sup>. De hecho, solo el 10-20% de las neumonías neumocócicas adquiridas en la comunidad son bacteriémicas, lo que supone una incidencia de las neumonías neumocócicas no bacteriémicas entre 5 y 10 veces más elevada que la de las neumonías neumocócicas invasoras (tasa de 250-500 por 100.000 personas/año en los países desarrollados) <sup>(69-74)</sup>.

En 235 casos (52,6%) se registró algún antecedente patológico que podría considerarse un factor de riesgo para la enfermedad neumocócica. La presencia de antecedentes patológicos fue mayor en hombres que en mujeres (57,7 vs. 45,9%) y aumentó con la edad. De los antecedentes patológicos, el más frecuente fue la inmunodeficiencia (14,5%), seguida de la patología respiratoria (10,7%), la patología cardíaca (9,4%) y la patología hepática (3,8%). Del total de casos que presentaban antecedentes patológicos, el 46% presentaba antecedente de vacunación antineumocócica: el 42,1% había recibido la vacuna 23-valente, el 3,4% había recibido vacuna conjugada y el 0,4% restante había recibido ambas vacunas.

El neumococo es responsable de entre el 13 y el 19% de todos los casos de meningitis bacterianas que se producen en EE.UU., en donde se estima una cifra de entre 3.000 y 6.000 casos de meningitis neumocócica anualmente. Una cuarta parte de estos pacientes desarrolla neumonía concomitantemente. La sintomatología de la meningitis neumocócica es similar a la de otras meningitis bacterianas purulentas e incluyen dolor de cabeza, letargo, vómitos, irritabilidad, fiebre, rigidez de cuello, signos de los nervios craneales, convulsiones y coma. La letalidad de la meningitis neumocócica se estima en el 30%, llegando a tasas del 80% en ancianos. Es frecuente que permanezcan secuelas neurológicas entre los supervivientes. Los factores que incrementan el riesgo de padecimiento de ENI incluyen la presencia de inmunodepresión, ya sea por enfermedad o inducida por tratamiento, asplenia funcional o anatómica, insuficiencia cardiaca, enfermedad crónica pulmonar (incluyendo asma, EPOC), hepática o renal, hábito tabáquico, neoplasia, neumonía previa e infección por VIH, entre otras. La presencia de, al menos, una comorbilidad, incrementa el riesgo de ENI y su letalidad (75, 76).

En España, la incidencia de ENI en adultos sanos es de 8,8 casos por 100.000 habitantes; en pacientes con diabetes, la incidencia asciende hasta 51,4 casos por 100.000; 62,9 por 100.000 en pacientes con EPOC; 93,7 casos por 100.000 en población con cardiopatías, y hasta 100,4 casos por 100.000 en pacientes con alcoholismo (75).

Los pacientes afectados de tumores sólidos presentan incidencias de hasta 300 casos por 100.000 habitantes; infectados por VIH, 423 casos por 100.000, y neoplasias de origen hematológico, 503 casos por 100.000. Los pacientes asplénicos presentan entre 12 y 25 veces mayor riesgo de desarrollar ENI que la población general (77).

El tabaquismo es otro factor de riesgo asociado a una mayor probabilidad de padecer ENI. Un estudio concluyó que los fumadores tienen hasta 4 veces mayor riesgo y los fumadores pasivos 2,5 veces (78, 79).

La relación entre tabaquismo y ENI o neumonía adquirida en la comunidad se fundamenta en que los fumadores presentan una disminución del aclaramiento pulmonar y nasal. En ellos se facilita la adherencia bacteriana y, además, presentan cambios en las respuestas inmunes, innata y adaptativa (80).

Huang y cols. (81) estiman que en 2004, en EE.UU., las enfermedades neumocócicas causaron 4 millones de episodios patológicos, 22.000 fallecimientos, 445.000 hospitalizaciones, 774.000 consultas en urgencias, 5 millones de consultas médicas externas y 4,1 millones de prescripciones de antibióticos a nivel ambulatorio. Los costes directos totalizaron 3.500 millones de dólares. La neumonía totalizó el 22% de los casos (886.000) y el 72% de los costes imputables a la enfermedad neumocócica. Tanto la otitis media como la sinusitis cuentan cada uno con 1,5 millones de casos anuales (75% de los casos), pero tan

solo representan el 16% de los costes médicos directos. Los pacientes mayores de 65 años acaparan los casos más severos y la mayor parte de los costes de la enfermedad por neumococo (1.800 millones de dólares anuales). En este grupo de edad, la neumonía causó 242.000 hospitalizaciones, 1,4 millones de días de hospitalización, 194.000 consultas en urgencias, 374.000 consultas externas y 16.000 muertes. Si también se contabilizan los costes indirectos de costes laborales y pérdida de productividad, el coste de la enfermedad neumocócica en adultos entre 18 y 50 años iguala a los costes en los mayores de 65 años.

Las hospitalizaciones por neumonía adquirida en la comunidad y neumonía neumocócica en adultos mayores de 50 años se analizaron en un estudio retrospectivo publicado en 2011 en España, obteniéndose esta información del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) en el periodo 2003-2007. Este estudio concluye que de las 447.670 altas hospitalarias asociadas a neumonía por todas las causas, la incidencia anual se sitúa en 6,27 casos por 1.000 habitantes y año en población mayor de 50 años, y de 10,29 casos por 1.000 habitantes y año en mayores de 65 años, aumentando progresivamente esta tasa en función del sexo (masculino, mayor tasa) y edad <sup>(82)</sup>.

Según el mismo trabajo, la neumonía neumocócica en un periodo de 5 años, entre 2003 y 2007, provocó 937.884 días de hospitalización en centros sanitarios públicos de nuestro país. El coste por paciente debido a la

asistencia hospitalaria por neumonía adquirida en la comunidad por cualquier causa fue de 5.353,80 € y de 4.641,96 € por paciente en caso de neumonía neumocócica.

El coste anual de estas hospitalizaciones superó los 479 millones de euros para la neumonía adquirida en la comunidad por cualquier causa y de 73 millones para aquellas causadas por neumococo <sup>(82)</sup>.

La mortalidad por ENI se estima entre el 1 y el 5% en los pacientes ambulatorios, del 11 al 44% en pacientes hospitalizados y del 34 al 50% en aquellos ingresados en UCI, especialmente si requieren ventilación asistida <sup>(74, 83)</sup>. La mortalidad se incrementa con el tiempo: 8% tras 90 días, 21% tras 12 meses y 36% a los 5 años.

Se estima que, globalmente, la neumonía es más letal que cualquier otra enfermedad infecciosa, como sida, malaria o tuberculosis <sup>(55)</sup>.

En un estudio europeo de vigilancia de la ENI, promovido por el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y disponible en la página web de esta institución <sup>(84)</sup>, se concluye que en 26 países europeos se notificaron 21.565 casos de ENI en 2010, si bien con diferencias metodológicas en la definición de caso. Las mayores tasas se produjeron en niños menores de 1 año (18,54 por 100.000) y en adultos mayores de 65 años (15,59 por 100.000). La presentación clínica más frecuente fue neumonía/septicemia.

La distribución de los serotipos causantes de ENI en adultos en España

puede estudiarse a través del sistema de vigilancia pasiva del Centro Nacional de Microbiología, del Instituto de Salud Carlos III, que recibe aislados de muestra de ENI obtenidas en más de 150 hospitales. Con el número de cepas recibidas puede hacerse una estimación epidemiológica de los serotipos implicados en ENI. Como ya hemos referido, de los 93 serotipos identificados de neumococo, solo unos pocos se ven implicados en la etiología de ENI, tanto en niños como en adultos. Hay factores que pueden alterar esta distribución en el tiempo, como la estacionalidad, la geografía, la edad, el cuadro clínico, el consumo de antibióticos, el uso de vacunas antineumocócicas y las propias características patogénicas de cada serotipo.

El amplio uso en niños de vacuna conjugada frente a siete serotipos en la primera década del siglo *xxi* ha generado una protección directa en protección pediátrica y una protección indirecta en adultos mayores de 50 años: en el año 2000, y en este grupo etario, la frecuencia de aparición en una ENI de alguno de los siete serotipos incluidos en la vacuna heptavalente era del 42%. En 2011, la frecuencia se redujo hasta el 14% <sup>(85)</sup>.

También en España, del Informe Anual de Vigilancia Epidemiológica del año 2010 del ISCIII <sup>(86)</sup> se reportan al Sistema de Información Microbiológico (SIM) 1.235 casos de ENI (en descenso desde el pico máximo obtenido en 2008, con 1.682 casos), con una distribución con estacionalidad invernal en las primeras semanas del año. Se dieron más casos en hombres (60,2%) que en mujeres (39%). Los

casos son más frecuentes en menores de 10 años (20,4%) y en mayores de 34 años. El 30,5% en el grupo de edad 34-64 años y el 41,8% en mayores de 65 años.

En 12 CC.AA. se obtuvieron datos de forma individualizada, declarándose 1.437 casos de ENI por *S. pneumoniae*, 148 casos de sepsis, 167 casos de meningitis neumocócica, 537 neumonías bacteriémicas, 16 empiemas y 5 casos de artritis. En 564 casos (39,3%) no se especificó la forma clínica.

La letalidad global en 2010 fue del 11,3%. En menores de 2 años fue del 4,1%. Los pacientes del grupo de edad 75-84 años y los mayores de 84 años presentaron las letalidades más elevadas: 16,2 y 31,9%, respectivamente <sup>(86)</sup>.

En cuanto a la evolución de los serotipos vacunales, la información sobre serotipo se obtuvo en el 48,2% de los casos. En el periodo 2008-2010 se declararon 322 casos (12,9% del total de casos) causados por serotipos incluidos en la vacuna heptavalente, 1.001 (40%) por serotipos incluidos en la vacuna 10-valente y 1.677 (67%) por serotipos incluidos en la vacuna 13-valente.

Se observa un descenso progresivo desde 2008 a 2010 en las tasas asociadas a los serotipos incluidos en la vacuna heptavalente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) de 0,71 casos por 100.000 habitantes en 2008 y 0,41 casos por 100.000 en 2010. Las tasas para todos los serotipos, los incluidos en la 13-valente (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y

23F), descendieron tras su comercialización en 2009. Este descenso fue más marcado para los serotipos 1, 5 y 7F incorporados en la vacuna 13-valente. La reducción en el número de casos fue del 40, 80 y 35%, respectivamente <sup>(86)</sup>.

## Vacunas frente a neumococo

El desarrollo de las vacunas antineumocócicas cuenta con una larga historia detrás. El neumococo fue aislado y cultivado en laboratorio por primera vez, y casi simultáneamente, por Sternberg y Pasteur en 1881. En los años siguientes se comprobó su rol como agente causal común de la neumonía lobular. En 1911 se realiza el primer ensayo clínico con una vacuna compuesta de microorganismos con pared completa, cuando aún no se conocía la inmunidad tipo específica. En los siguientes 20 años se reconoce la importancia de los polisacáridos capsulares y de la producción de anticuerpos tipo específicos, desembocando en el desarrollo de una vacuna polivalente de polisacáridos efectiva para los polisacáridos incluidos. Tras varias décadas de altibajos en el desarrollo de estas vacunas, y tras reconocerse la limitación de los antibióticos en el control de la enfermedad neumocócica, en 1977 se aprueba en EE.UU. la comercialización de una vacuna compuesta por 14 polisacáridos capsulares, sustituida en 1983 por la actual vacuna de 23 polisacáridos.

Desde la década de los años 90, cuatro estudios clínicos prospectivos han estudiado la eficacia de la vacuna 23-valente frente a neumonía

neumocócica en adultos. Los resultados no son consistentes entre sí, variando desde ningún beneficio a una disminución significativa del riesgo de padecer neumonía. En un estudio realizado sobre 1.006 residentes institucionalizados, considerados como de alto riesgo de padecer neumonía adquirida en la comunidad, la vacunación con la vacuna 23-valente redujo la neumonía neumocócica un 64% y la neumonía por cualquier causa un 45%. Otros estudios observacionales mostraron que la vacuna 23-valente redujo las hospitalizaciones debidas a neumonía de cualquier origen en un 25%. Por el contrario, un estudio australiano mostró que ni la vacuna 23-valente, ni la vacunación antigripal, podían asociarse a un menor riesgo de hospitalización por neumonía ni a una menor letalidad en pacientes ancianos con EPOC. Otro estudio demostró que entre las personas hospitalizadas por neumonía adquirida en la comunidad, la historia de vacunación con la vacuna 23-valente se asoció con una resolución más rápida de la enfermedad, con menor tiempo de estancia hospitalaria y con un menor riesgo de ingreso en UCI y de fallecimiento. En contraste con el estudio mencionado de Australia, otros trabajos han demostrado que la administración simultánea de la vacuna 23-valente y de la vacuna antigripal proporciona a las personas ancianas una protección adicional frente a la hospitalización por enfermedad respiratoria, cardiovascular o cerebrovascular y frente a muerte.

Actualmente existen dos tipos de vacuna antineumocócica en uso: la va-

cuna ya citada de polisacáridos (VNP) y las vacunas conjugadas (VNC).

La vacuna de 23 polisacáridos (VNP 23v) –o 23-valente– contiene los polisacáridos purificados de los 23 serotipos causantes con mayor frecuencia de ENI: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F, que representan el 76% de los serotipos causantes de ENI en España. La pauta de administración en adultos consiste en una dosis única de 0,5 ml vía IM.

Su poder inmunógeno es pobre en niños menores de 2 años y no tiene efecto para reducir la tasa de portadores asintomáticos de neumococo. La vacuna 23v induce una respuesta independiente de las células T en el 80% de adultos sanos, no apreciándose efecto de recuerdo (*booster*) tras la administración repetida de dosis.

Se recomienda la administración de una segunda dosis en pacientes con riesgo aumentado de padecer infección por neumococo, una vez transcurridos 5 años desde la primera inmunización.

La discusión científica sobre el valor protector de esta vacuna es controvertida. En una revisión Cochrane se concluye que la efectividad de la VNP 23v es del 53% para la prevención de los síndromes invasores, si bien no es posible demostrar su efecto sobre las neumonías ni sobre la mortalidad por cualquier causa. Además, la evidencia se demuestra en mayor grado en adultos sanos que en aquellos que padecen una enfermedad crónica <sup>(87)</sup>.

Las principales limitaciones de la VNP 23v son:

- Genera una protección vacunal de duración limitada (3-10 años) y requiere un refuerzo con una dosis adicional en aquellas personas que presentan un mayor riesgo de infección. En un estudio de Shapiro y cols., tan solo el 46% de los sujetos mayores de 85 años mantenía inmunidad tras 3 años de la administración de una dosis de VNP 23v, frente al 93% de adultos menores de 55 años. Tras 5 años, ningún sujeto mayor de 85 años mantenía inmunidad frente a neumococo <sup>(88, 89)</sup>.
- La vacuna no es capaz de estimular una respuesta anamnésica (memoria inmunológica), implicando únicamente a los linfocitos B en una respuesta primaria, sin intervención de los linfocitos T. La magnitud de la respuesta ante un segundo contacto con el germen es, como máximo, igual a la primera <sup>(90)</sup>.
- La revacunación genera una menor respuesta inmune (tolerancia inmunitaria) frente a la mayoría de los serotipos en comparación con la respuesta primaria <sup>(91)</sup>.
- La vacuna VNP 23v no ejerce efecto alguno sobre la colonización nasofaríngea, lo que significa que la vacuna no es capaz de modificar significativamente la epidemiología de la enfermedad neumocócica ni disminuir las ratios de serotipos resistentes a antimicrobianos <sup>(88)</sup>.

La primera vacuna conjugada frente a neumococo contiene siete polisacáridos conjugados (VNC 7v), esto

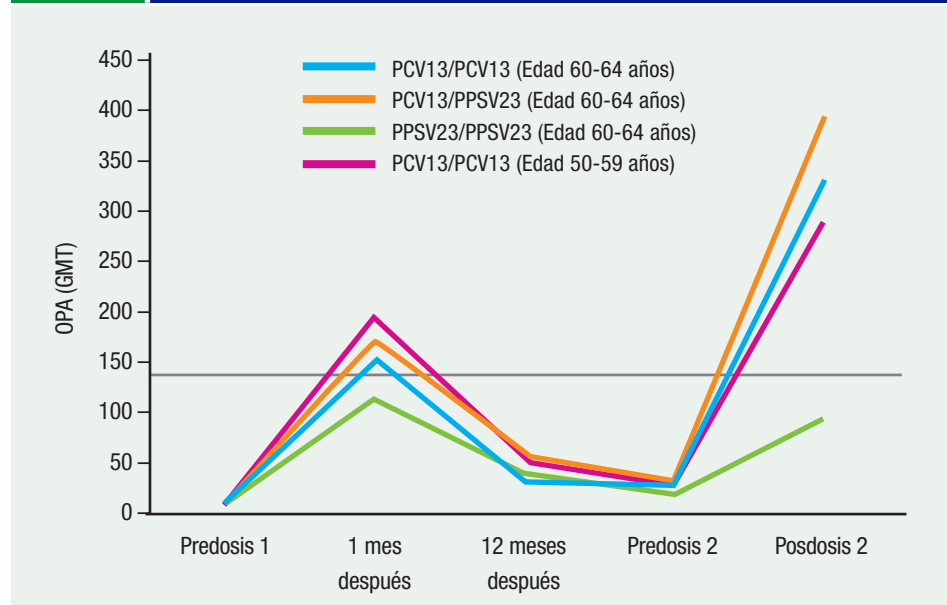
es, unidos químicamente a una proteína capaz de estimular la respuesta inmune. La vacuna VNC 7v se ha mostrado efectiva en niños, induce memoria inmunológica y reduce la tasa de portadores asintomáticos. Ha sido, hasta muy recientemente, la vacuna con que se han llevado a cabo la mayoría de los programas de inmunización infantil en Europa y en EE.UU.

Recientemente se han introducido nuevas vacunas conjugadas. En 2009, la Agencia Europea del Medicamento autorizó la comercialización de una vacuna conjugada frente a 10 serotipos y otra frente a 13 serotipos, con un mayor rango de protección tipo específica.

Entre estas vacunas conjugadas, tan solo la vacuna VNC 13v (Prevenar 13<sup>®</sup>, Pfizer) tiene indicaciones en adultos. La VNC 13v contiene los siete poli-

sacáridos capsulares presentes en la VNC 7v (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) más otros seis polisacáridos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A), que se unen covalentemente a la proteína de la bacteria diftérica CRM<sub>197</sub>.

La vacuna conjugada produce una respuesta T-dependiente, lo que consigue mayor robustez en la respuesta inmune y genera memoria inmunológica, al contrario que las vacunas de polisacáridos no conjugadas <sup>(92)</sup>. En el gráfico de la figura 1 (tomado de Paradiso P, CID 2012:55, 15 July), se puede observar el diferente comportamiento de la vacuna conjugada y de la no conjugada en la respuesta inmune funcional frente al serotipo 1, en el estudio pivotal de no inferioridad entre ambas vacunas (estudio 004), medido por la actividad opsofagocítica pre y posvacunación. Los an-

**FIGURA 1**


Tomado de Paradiso P, CID 2012:55 (15 July).



ticuerpos fueron medidos antes de la primera dosis (predosis 1), 1 mes después de la vacunación y 12 meses después de la primera dosis; y antes de la segunda vacunación, al cabo de 3-4 años de la primera (predosis 2) y 1 mes después de la segunda vacunación (posdosis 2).

Las vacunas conjugadas antineumocócicas son capaces de generar respuestas de anticuerpos en las mucosas (IgA), lo que se traduce en una disminución de la colonización nasofaríngea por los serotipos incluidos en la vacuna, reduciendo la circulación bacteriana en la comunidad y consiguiendo inmunidad de grupo, lo que dificulta la aparición de nuevos portadores y de futuros enfermos (93, 94).

En los estudios presentados en la evaluación regulatoria de la VNC 13v se demuestra que la respuesta inmune inducida por la vacuna conjugada es superior a la VNP 23v en 8-10 de los serotipos comunes y para el 6A (95-97).

La vacuna VNC 13v tiene, además, el efecto potencial de disminuir la enfermedad neumocócica causada por serotipos resistentes a agentes antimicrobianos. La experiencia desde 2001, con la introducción en los calendarios infantiles de varios países occidentales, ha permitido demostrar que la vacunación ha conseguido reducir las tasas de resistencia antibiótica del neumococo mediante varios mecanismos: en primer lugar, los serotipos incluidos en la VNC 7v eran los responsables de la mayoría de las infecciones causadas tanto por serotipos resistentes como sensibles a an-

tibióticos; la presión vacunal ejercida ha conseguido reducir la incidencia global de los siete serotipos y, consecuentemente, el número de infecciones asociadas a cepas resistentes ha disminuido. Pero, además, la VNC 7v ha conseguido reducir las tasas de portadores asintomáticos, reduciendo a su vez el riesgo de exposición de serotipos a la acción antibiótica.

Según el reporte de vigilancia epidemiológica de los ECDC (2010), los serotipos implicados más frecuentemente en la infección neumocócica de personas mayores de 15 años fueron, por este orden: 1, 19A, 7F, 14, 3, 19F, 12F, 6B, 5 y 22F.

La protección teórica conferida por la vacuna conjugada en mayores de 15 años es del 17,9% (vacuna conjugada frente a siete serotipos, VNC 7v), del 36,2% (vacuna conjugada frente a 10 serotipos, VNC 10v) y del 56,9% (vacuna conjugada frente a 13 serotipos, VNC 13v). Los serotipos no cubiertos por las vacunas conjugadas que fueron reportados con más frecuencia como causantes de ENI fueron 22F, 8, 12F y 9N. Estos serotipos se observaron principalmente en pacientes mayores de 15 años y, teóricamente, estarían cubiertos por la vacuna de 23 polisacáridos no conjugada (VNP 23v).

Según datos de los CDC Americanos de 2011, no publicados, la proporción de casos de ENI causados por serotipos incluidos en la vacuna 13-valente en adultos inmunocomprometidos es del 50%. Los casos causados por serotipos ausentes en la 13-valente, pero sí contenidos en la



23-valente, contabilizan un 21% más. Por tanto, una recomendación de vacunación en esta población basada exclusivamente en 13-valente podría hacer perder la oportunidad de protegerla sustancialmente frente a ENI. Pero también la vacuna conjugada presenta el potencial de proteger frente al serotipo 6C, no presente en la formulación polisacárida, pero con datos publicados (Vaccine, 2011) sobre la protección cruzada que puede ofrecer el serotipo 6A de la vacuna conjugada. Con estos datos, una recomendación de uso de vacuna neumocócica que excluya el uso de la vacuna polisacárida 23-valente podría ser considerada subóptima<sup>(104)</sup>.

## Recomendaciones de actuación

La ENI es una causa importante de morbimortalidad en nuestro entorno

que puede prevenirse en una gran parte por el uso apropiado de las vacunas disponibles.

La disponibilidad de las nuevas vacunas conjugadas permite proteger más allá de los serotipos inicialmente cubiertos por la vacuna 7v, tanto en niños como en adultos, según las indicaciones autorizadas por las Autoridades Sanitarias para cada preparado. Además, algunos de los serotipos que ahora se cubren con las nuevas vacunas 10v y 13v exhiben patrones de resistencia o multirresistencia antimicrobiana.

La realidad que se nos muestra (efectividad previa de las vacunas conjugadas en reducir el impacto de la ENI, reducir el número de portadores asintomáticos, emergencia de cepas prevalentes y resistentes cubiertas por las nuevas vacunas tanto en niños como en adultos) es suficientemente

**TABLA 4 VACUNAS NEUMOCÓCICAS DISPONIBLES EN ESPAÑA**

VACUNAS DE POLISACÁRIDO 23-VALENTE		
Nombre comercial y compañía	Serotipos incluidos	Edad autorizada
Pneumo 23® (Sanofi Pasteur MSD) Pneumovax 23® (Rovi)	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F	> 2 años
VACUNA CONJUGADA 13-VALENTE		
Nombre comercial y compañía	Serotipos incluidos	Edad autorizada
Prevenar 13® (Pfizer)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F (7-VALENTE) más otros seis polisacáridos adicionales: 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A	> 6 semanas-17 años; Adultos > 50 años

sugerente como para recomendar la puesta en marcha de programas de vacunación antineumocócica, acordes con el patrón epidemiológico del país y potenciando la vigilancia epidemiológica de la ENI para monitorizar estrechamente las variaciones en incidencia, distribución de serotipos y resistencia antimicrobiana de los aislados de neumococo tras la introducción de los programas de vacunación.

Lamentablemente, la vacunación frente a neumococo dista mucho aún de ser universal. Esto implica que continúen circulando serotipos incluidos en la vacuna 7-valente, incluso en países con programas de vacunación vigentes desde hace tiempo. Además, la crisis económica que estamos padeciendo podría tener un impacto negativo en el mantenimiento de las coberturas de vacunación en aquellas regiones donde la vacuna no está financiada.

Las elevadas tasas de ENI que se reportan en adultos, la severidad de los casos y su relación en coinfección con otros virus respiratorios, como el de la gripe, apoyan la necesidad de la vacunación de los pacientes mayores de 60 años y de aquellos otros adultos con factores de riesgo añadidos e inmunodeprimidos frente a neumococo y gripe.

En octubre de 2012, el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) actualizó sus recomendaciones en vacunación neumocócica para personas adultas con patología que cursen con inmunodeficiencia, en el marco de la cohabitación de dos vacunas: la vacuna de polisacári-

dos 23-valente y la vacuna conjugada 13-valente. Como ha sido comentado previamente, las personas con alteración de su inmunocompetencia presentan un mayor riesgo a padecer ENI. La incidencia de ENI en personas entre 18 y 64 años que padecen una malignidad de origen hematológico es de 186 por 100.000; para las portadoras de VIH la incidencia es de 173 por 100.000, es decir, hasta 20 veces mayor que los adultos de la misma edad que no padecen estas patologías <sup>(103)</sup>.

Los laboratorios Pfizer, propietarios de la vacuna Prevenar 13v, están llevando a cabo un estudio en Holanda bajo el acrónimo "CAPITA", cuyo objetivo primario es la evaluación de la eficacia de esta vacuna en la prevención de neumonía adquirida en la comunidad y ENI causada por los serotipos incluidos en la vacuna, en adultos mayores de 65 años, comparado con placebo. Se estima que en agosto de 2013 se finalizará la recogida de datos para la evaluación del objetivo primario, que confirmará el valor de esta vacuna en la prevención de la neumonía neumocócica.

En la actualidad, existen evidencias clínicas acerca de los beneficios que aporta la vacunación antineumocócica en la prevención de la hospitalización y disminución de la morbimortalidad de la enfermedad neumocócica invasora, especialmente en los mayores institucionalizados y dependientes con atención domiciliaria o institucional, que son pacientes geriátricos evaluados como grupo de riesgo por su indicación médica, su estado inmunitario y la pluripatología asociada.

La Sociedad Española de Geriátría y Gerontología, teniendo en cuenta esta situación, los estudios clínicos publicados de la efectividad y seguridad de las vacunas antineumocócicas y las

recomendaciones de los organismos y sociedades nacionales e internacionales, promueve la siguiente estrategia de vacunación antineumocócica, por indicación médica y por edad.

# Recomendaciones de vacunación

## Estrategia de vacunación antineumocócica por indicación médica y por edad <sup>(99-101)</sup>

### 1. Adultos sanos mayores de 60 años

#### Administrar una dosis única de vacuna 23-valente

Estrategia de la mayoría de los países europeos y Estados Unidos. Países como Austria y Suecia ya están utilizando en este grupo de personas la vacuna 13-valente. El resto de países están pendientes de los resultados del estudio CAPITA.

### 2. Personas incluidas en los siguientes grupos de riesgo

- Adultos con enfermedad cardíaca crónica (incluyendo cardiopatía isquémica, cardiopatía congénita, hipertensión con complicaciones cardíacas, insuficiencia cardíaca crónica, valvulopatías).
- Enfermedad pulmonar crónica (asma, EPOC, enfisema, bronquitis crónica, fibrosis quística).
- Diabetes (mellitus tipo 1 y 2, insulino-dependiente o tratada con hipoglucemiantes orales; excluye la diabetes controlada con dieta).
- Hepatopatía crónica (cirrosis, hepatitis crónica).
- Alcoholismo crónico.
- Tabaquismo (fumadores > 20 cigarrillos al día, sin otra comorbilidad y

exfumadores > 20 cigarrillos al día y un máximo de 10 años de abandono del hábito tabáquico).

- Mayores institucionalizados y/o dependientes con atención domiciliaria o institucional.

### 2a. Personas no vacunadas previamente con la vacuna 23-valente:

Administrar una 1.<sup>a</sup> dosis de vacuna conjugada 13-valente  
+  
Administrar una 2.<sup>a</sup> dosis de vacuna 23-valente (al menos 2 meses después de la 1.<sup>a</sup> dosis)

### 2b. Personas previamente vacunadas con la vacuna 23-valente:

Administrar 1.<sup>a</sup> dosis de vacuna conjugada 13-valente (al menos 1 año después de la última dosis)  
+  
Administrar una 2.<sup>a</sup> dosis de vacuna 23-valente (al menos 2 meses después de la dosis anterior)

### 3. Pacientes inmunodeprimidos

- Asplenia congénita o adquirida (enfermedad de células falciformes,

## antineumocócica de la SEGG

enfermedad inflamatoria intestinal, esplenectomía programada –vacunar al menos 2 semanas antes– o de urgencias –vacunar 2 semanas después de la cirugía y, si es posible, antes de recibir el alta hospitalaria–).

- Anemia hemolítica, cáncer de origen hematológico (leucemia, linfoma de Hodgkin, mieloma).
- Inmunodeficiencia congénita o adquirida (déficit de inmunidad innata, linfocitosis B, linfocitosis T y B, enfermedades autoinmunes, tratamientos inmunosupresores o biológicos).
- Pacientes VIH (portadores asintomáticos y sida).
- Enfermedad renal crónica (dializados, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica).
- Cáncer de tumor sólido (en función del grado de inmunosupresión, vacunar 15 días antes de iniciar el tratamiento o 3 meses después de suspender quimio o radioterapia. Revacunar si la primovacunación se realiza durante el tratamiento).
- Trasplante de órgano sólido (corazón, pulmón, hígado y riñón; vacunar 6 meses después del trasplante).
- Fístulas de líquido cefalorraquídeo (incluyendo individuos con válvulas de derivación por hidrocefalia, tras trauma o cirugía cerebral).
- Implante coclear.

### 3a. Personas no vacunadas previamente con la vacuna 23-valente:

**Administrar una 1.<sup>a</sup> dosis de vacuna conjugada 13-valente en la edad del diagnóstico**

+

**Administrar una 2.<sup>a</sup> dosis de vacuna 23-valente (al menos 2 meses después de la dosis anterior)**

+

**Administrar una 3.<sup>a</sup> dosis de vacuna 23-valente (si se han cumplido los 60 años y han transcurrido al menos 5 años desde la dosis anterior)**

### 3b. Personas previamente vacunadas con la vacuna 23-valente

**Administrar una 1.<sup>a</sup> dosis de vacuna conjugada 13-valente en la edad del diagnóstico (al menos 1 año después de la última dosis)**

+

**Administrar una 2.<sup>a</sup> dosis de vacuna 23-valente (al menos 2 meses después de la dosis anterior)**

+

**Administrar una 3.<sup>a</sup> dosis de vacuna 23-valente (al cumplir los 60 años y si han transcurrido al menos 5 años desde la dosis anterior)**

## Consideraciones generales

- Las vacunas antineumocócicas pueden administrarse en el mismo acto vacunal con las vacunas antigripales, en lugares anatómicos diferentes.
- La vacuna neumocócica debería administrarse al menos 2 semanas antes de una esplenectomía programada o del inicio de un tratamiento de quimioterapia o inmunosupresor.
- La vacuna neumocócica no debe administrarse hasta transcurridos 3 meses de la finalización de un tratamiento de quimio o radioterapia en enfermedad neoplásica.
- Personas con infección por VIH deben vacunarse lo antes posible tras el diagnóstico.

# Vacunación frente a la difteria, tétanos y tos ferina

## Difteria

La difteria es una enfermedad causada fundamentalmente por una bacteria denominada *Corynebacterium diphtheriae*. Se caracteriza por la aparición de falsas membranas de un exudado fibrinoso que se adhieren a las superficies mucosas del tracto respiratorio superior, y que afectan a las amígdalas y a la garganta, pero también pueden afectar al miocardio, al sistema nervioso y a la piel. La enfermedad la causa una toxina excretada por la bacteria, y provoca bien un cuadro respiratorio (dolor de garganta, inflamación de los ganglios linfáticos del cuello, aumento ligero de la temperatura corporal, formación de membranas en la garganta), bien un cuadro dermatológico, con la aparición de lesiones hinchadas, enrojecidas, a menudo dolorosas; pero también una persona afectada de difteria puede no presentar ningún síntoma.

La puesta en marcha de extensos programas de vacunación frente a la difteria en las décadas de 1940 y 1950 en los países occidentales provocó un rápido descenso en la incidencia de una enfermedad que había constituido una lacra hasta entonces, de tal forma que en la década de 1970 la enfermedad quedó prácticamente erradicada en estos países. Sin embargo, en la última década del pasado siglo la difteria resurgió

de forma epidémica en los países del este europeo. Mientras que la difteria se había mantenido tradicionalmente como una enfermedad que afectaba a la infancia, en este nuevo brote la mayor parte de los afectados fueron adultos <sup>(105)</sup>.

En el propio éxito de las vacunas para eliminar enfermedades en ocasiones se encuentran también sus riesgos: en una población como la de España, que está libre de difteria desde hace años, la posibilidad de que se reintrodujese una cepa toxigénica procedente de un país endémico constituye un desafío para la población adulta, que, al ir creciendo en ausencia de circulación y contacto natural con la bacteria, se encuentra en gran parte desprotegida frente a la enfermedad. Esta situación obliga no solo a mantener activos los programas de vacunación infantil, sino también a intensificar los esfuerzos para obtener el adecuado estado vacunal de los adultos, con el objetivo de cubrir el importante vacío inmunitario existente en este grupo poblacional <sup>(105)</sup>.

## Tétanos

El tétanos está causado por las esporas de *Clostridium tetani*, que se encuentran diseminadas ubicuamente en el ambiente, cuando estas penetran en el cuerpo a través de heridas y

laceraciones de la piel y germinan en condiciones anaeróbicas (ausencia o escasez de oxígeno), como el que se produce en tejidos necrosados resultantes de traumatismos o heridas punzantes contaminadas con tierra, polvo de la calle o heces de animales o humanos. La germinación de la forma esporulada produce la forma vegetativa o bacilo, que es capaz de segregar una potente neurotoxina, la llamada tetanospasmina. Esta toxina inhibe la producción de neurotransmisores inhibidores de las motoneuronas, con lo que se producen contracciones tónicas y sostenidas, así como contracciones clónicas o sacudidas, que provocan dolorosos espasmos musculares, y otros síntomas como el trismo (bloqueo mandibular), rigidez muscular, facies tetánica y risa sardónica, con afectación respiratoria grave en los estadios avanzados <sup>(106)</sup>.

En los países desarrollados, la incidencia del tétanos es muy baja, ya que los factores que favorecen la enfermedad son de índole sociocultural (mayor contacto con las excretas de animales, carencia de hábitos e infraestructuras higiénicas) y de asistencia médica (bajos niveles de vacunación). En nuestro entorno, las tasas más elevadas de incidencia de tétanos se dan en población mayor de 50 años de edad, y en estas edades es la enfermedad más frecuente en mujeres que en varones, probablemente por vacunaciones realizadas en la edad adulta en el servicio militar o por causa de accidentes laborales <sup>(106)</sup>.

Tanto en España como en el resto de Europa se ha observado un claro descenso de los casos declarados de tétanos

en las últimas décadas. En España, la incidencia de tétanos se ha estabilizado durante los últimos años, con 15 casos declarados en 2008 y siete casos en 2009, pero es importante conocer que la carga de la enfermedad está muy desplazada hacia los grupos de edad más longevos: en Estados Unidos se reportaron 534 casos entre 1990 y 2001, de los que 301 (56%) se produjeron en adultos entre 19 y 64 años, y 201 (38%) en adultos de 65 o más años. Las encuestas de seroprevalencia más recientes que a nivel nacional o autonómico se llevan realizando en España muestran con claridad que hasta los 20 años la mayor parte de la población (95-98%) está protegida frente al tétanos, pero a partir de esa edad hay grandes bolsas de población desprotegida, por lo que se hace necesario promover la vacunación frente al tétanos en edades adultas <sup>(106)</sup>.

## Tos ferina

La tos ferina es una enfermedad bacteriana aguda de las vías respiratorias causada por un germen denominado *Bordetella pertussis*. Se caracteriza por una tos grave, convulsiva, y que se prolonga por espacio de 2 meses o incluso más. Los niños menores de 6 meses se presentan con disnea y asfixia, y en ellos la enfermedad llega a ser mortal si no reciben tratamiento adecuado y a tiempo.

Cuando las coberturas de vacunación en la infancia son muy altas, como es el caso de España, se produce un descenso espectacular en la incidencia de tos ferina, disminuye la circu-



lación en el ambiente de la bacteria, y los contactos naturales con el germen se vuelven infrecuentes, lo que supone una pérdida de inmunidad en los adolescentes y en los adultos. Este hecho se produce porque el efecto protector de la vacunación durante la infancia tiene una duración limitada en torno a 5-10 años, por lo que muchos adolescentes y adultos son susceptibles a la infección por *B. pertussis*. Como consecuencia, se produce un cambio epidemiológico en el patrón de la enfermedad, y una enfermedad que se presentaba hace años durante la infancia, ahora afecta predominantemente a adolescentes y adultos. Además, en los adultos la presentación clínica de la enfermedad es, a menudo, atípica, en forma de tos prolongada, y muchas veces pasa desapercibida, por lo que el adulto se constituye como fuente de infección oculta para el lactante desprotegido o incompletamente vacunado. Diversos estudios han confirmado un diagnóstico microbiológico de tos ferina entre el 13 y el 26% de los pacientes adultos que se presentaron con tos persistente, de entre 6 y 14 días o más de duración<sup>(107)</sup>.

De ello se desprende la necesidad de reforzar la inmunidad mediante la vacunación frente a tos ferina en los adolescentes y adultos de los países que, como España, han alcanzado coberturas vacunales muy altas.

La tos ferina sigue presente entre nosotros. En los últimos 15 años, la tos ferina, lejos de ser controlada, ha presentado un incremento en el número de notificaciones en los países de la Unión Europea, en Estados Uni-

dos, así como en otros países. Este incremento puede ser debido tanto a las mejoras en medios diagnósticos como a un aumento real en el número de casos. En la reunión de los CDC norteamericanos de febrero de 2012, se ha indicado que la carga de esta enfermedad en adultos puede llegar a ser 100 veces mayor que lo reportado, contribuyendo a esta dimensión el que en adultos la enfermedad tiene un cuadro clínico inespecífico, con síntomas atípicos y con bajo índice de sospecha diagnóstica por parte de los médicos.

En el brote declarado en 2009 en el estado norteamericano de California, donde hasta el 31 de diciembre se reportaron 8.383 casos de tos ferina (el mayor número de casos en 63 años, desde 1947), tuvo una incidencia de 21,4 casos por cada 100.000 habitantes (la mayor incidencia desde 1958, cuando se reportaron 26 casos por 100.000 habitantes).

Agrupados por edades, la mayor tasa de incidencia se produce en los niños menores de 6 meses (417,8 casos/100.000), en niños entre 6 meses hasta 6 años de edad (54,5/100.000), entre 7 y 9 años (62/100.000), y en adolescentes de 10 a 18 años (44,8/100.000). Al menos 361 casos requirieron hospitalización, de los cuales 198 (55%) eran lactantes menores de 3 meses de edad, y 253 casos (70%) menores de 6 meses. Este brote de tos ferina ha ocasionado 10 fallecimientos, nueve de ellos en niños menores de 2 meses cuando se les diagnosticó la enfermedad y que no habían recibido ninguna dosis de vacuna frente a tos ferina. El décimo fallecido

era un niño nacido prematuro, que tenía 2 meses de edad, y que había recibido una única dosis de vacuna 15 días antes del inicio de la enfermedad. La tasa de letalidad en niños menores de 3 meses de edad se calcula en el 1,4% <sup>(106)</sup>.

En varios de los casos se pudo constatar la presencia —en contacto próximo con el niño afectado— de familiares que tenían algún proceso que cursaba con tos, lo que indica la transmisión intrafamiliar de la infección. En estudios de búsqueda de la fuente de infección de tos ferina a lactantes, se ha encontrado que entre el 75 y el 83% de los casos el origen de la infección se encuentra en algún conviviente del niño infectado (en el 55% de los casos se trata de los padres, y entre el 6 y el 8%, los abuelos) <sup>(108)</sup>.

Recientemente, el ACIP norteamericano ha expandido sus recomendaciones de vacunación frente a tos ferina (recomendaciones provisionales, marzo de 2012) indicando la administración de una dosis única de dTpa (vacuna difteria, tétanos y tos ferina acelular tipo adulto) a todos los adultos de 19 años y mayores que previamente no hayan recibido una dosis de esta vacuna; ello incluye a todos los adultos mayores de 65 años, independientemente de que convivan o no con lactantes, y se insta al personal sanitario responsable a aprovechar cualquier oportunidad de vacunación que pueda presentarse para inmunizar frente a tos ferina a los mayores de 65 años <sup>(109)</sup>.

En febrero de 2013, el ACIP emitió la recomendación de vacunación univer-

sal de todas las mujeres embarazadas con una dosis de dTpa <sup>(110)</sup>.

La vacuna dTpa puede administrarse en cualquier momento, independientemente del tiempo transcurrido desde la administración previa de una dosis de los toxoides diftérico y tetánico.

## Vacunas disponibles para la inmunización del adulto

En España se comercializan vacunas combinadas que contienen los antígenos necesarios para hacer frente a estas enfermedades (tabla 5). Pueden ser bivalentes, que contienen los toxoides tetánico y diftérico (vacunas Td), o trivalentes, si además contienen antígenos para proteger frente a la tos ferina (vacunas dTpa).

La vacunación de los adultos con vacuna de tos ferina no era posible hasta hace poco tiempo, porque las vacunas que contienen este antígeno y que se administran en la infancia provocan excesivos efectos secundarios en edades más avanzadas; pero la comercialización reciente de vacunas de tos ferina con carga antigénica más reducida —adaptada al sistema inmunitario de un adulto— permiten el objetivo de prolongar la inmunidad frente a esta enfermedad durante toda la vida. Adicionalmente, estas nuevas vacunas se combinan con los tradicionales antígenos frente a difteria y tétanos, con lo que se consigue una vacuna combinada frente a difteria, tétanos y tos ferina (o, en su acrónimo, dTpa), por lo que la protección frente a estas tres enfermedades

**TABLA 5 VACUNAS DISPONIBLES EN ESPAÑA PARA LA VACUNACIÓN DE LOS ADULTOS FRENTE A LA DIFTERIA, TÉTANOS Y TOS FERINA**

<b>VACUNAS BIVALENTES FRENTE A DIFTERIA, TÉTANOS (ADULTOS)</b>			
<b>Nombre comercial y compañía</b>	<b>Contenido en toxoide diftérico</b>	<b>Contenido en toxoide tetánico</b>	
Diftavax® (Sanofi Pasteur MSD)	4 UI	40 UI	
Ditanrix® (GlaxoSmithKline)	2 UI	20 UI	
<b>VACUNAS TRIVALENTES FRENTE A DIFTERIA, TÉTANOS, TOS FERINA (ADULTOS)</b>			
<b>Nombre comercial y compañía</b>	<b>Contenido en toxoide diftérico</b>	<b>Contenido en toxoide tetánico</b>	<b>Contenido en antígenos pertúsicos</b>
Booxtrix® (GlaxoSmithKline)	2 UI	20 UI	Hemaglutinina filamentosa: 8 mcg Pertactina: 8 mcg Toxoide pertussis: 8 mcg
Triaxis® (Sanofi Pasteur MSD)	2 Lf (> 2 UI)	5 Lf (> 20 UI)	Hemaglutinina filamentosa: 5 mcg Pertactina: 3 mcg Toxoide pertussis: 2,5 mcg Aglutinógeno de fimbrias 2 y 3: 5 mcg

se consigue mediante un único preparado vacunal.

Las vacunas dTpa han demostrado su capacidad para inducir protección frente a estas enfermedades. También se han mostrado seguras y el efecto secundario más frecuente es el dolor en el punto de inoculación, si bien de manera similar a las vacunas bivalentes bien establecidas frente a difteria y tétanos (Td). De forma similar, la frecuencia de otros efectos adversos, como eritema e hinchazón, fue similar al de las vacunas Td. Los efectos

adversos sistémicos más comunes que se han reportado durante los 15 días posteriores a la vacunación con vacuna dTpa son dolor de cabeza, malestar corporal generalizado y cansancio. Los casos reportados en los estudios clínicos de fiebre superior a 38 °C se produjeron en el 1,4% de los vacunados, de forma similar a los vacunados con vacuna Td. En general, la frecuencia de efectos adversos fue mayor en adolescentes que en adultos mayores de 18 años, aunque la respuesta inmune fue superior en edades más jóvenes.



# Recomendaciones de vacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina de la SEGG

Disponer de vacunas combinadas tri-valentes para el adulto frente a difteria, tétanos y tos ferina (dTpa) en España presenta la oportunidad de reducir la carga de enfermedad que produce la tos ferina.

Las vacunas dTpa están indicadas en España para su uso como dosis de recuerdo a partir de la edad de 4 años, y tras haber completado una serie de inmunización primaria con los toxoides diftérico y tetánico. Aún no hay datos para establecer cada cuánto tiempo deben espaciarse los sucesivos recuerdos vacunales con vacuna dTpa, por lo que siempre es aconsejable seguir las recomendaciones oficiales de uso.

Los hechos comentados anteriormente hacen aconsejable el empleo de las nuevas vacunas dTpa (com-

binaciones tétanos-difteria-tos ferina) en sustitución de las vacunas Td (combinaciones tétanos-difteria), en forma de dosis de recuerdo para el refuerzo inmunológico en adolescentes y adultos que fueron correctamente vacunados siguiendo una pauta de vacunación primaria.

Los individuos que no hayan recibido previamente la vacunación primaria completa con toxoides de difteria y tétanos no deben vacunarse con dTpa. La vacunación primaria del adulto consiste en 3 dosis de vacuna Td en pauta 0 (hoy), 1 (al menos, 1 mes después de la primera dosis), 6 (al menos, 6 meses después de la primera dosis).

La recomendación actual es que la administración correcta (tabla 6) de 5 dosis de vacuna conteniendo el

**TABLA 6 PAUTAS RECOMENDADAS PARA LAS VACUNAS FRENTE A DIFTERIA Y TÉTANOS (Td) Y DIFTERIA, TÉTANOS Y TOS FERINA (dTpa)**

PAUTA COMPLETA DE VACUNACIÓN DEL ADULTO					
Adultos sin dosis previa <sup>(1)</sup>	1.ª dosis	2.ª dosis	3.ª dosis	1.º recuerdo (4.ª dosis)	2.º recuerdo (5.ª dosis)
Tipo de vacuna	Td	Td	Td	Td (o dTpa)	Td (o dTpa)
Intervalo de tiempo	Tan pronto como sea posible	Al menos, 1 mes después de la 1.ª dosis	Al menos, 6 meses después de la 1.ª dosis	10 años tras la 3.ª dosis	10 años tras la 4.ª dosis

toxoide tetánico en una persona es suficiente para proporcionar protección frente al tétanos a lo largo de toda su vida.

Con esta acción, además de proteger al adulto frente a estas tres enfermedades infecciosas, se podrá conse-

guir con el tiempo la disminución de la población reservorio de tos ferina, y como potencial consecuencia observaremos una reducción en el riesgo de exposición de personas incluidas en grupos de riesgo alto susceptibles a la infección por *B. pertussis* (por ejemplo, lactantes).

# Nuevas vacunas: vacunación frente al herpes zóster

El virus varicela zóster (VVZ) es el agente causal de la varicela, una infección muy común durante la infancia. Tras la resolución clínica de la varicela, el VVZ se acantona en los ganglios sensoriales hasta el momento en el que un descenso en la inmunidad celular provoca la reactivación del virus, que se traduce en la clínica del herpes zóster.

El mecanismo por el cual el VVZ se reactiva no se conoce con exactitud, pero parece que el principal factor es la pérdida de la inmunidad celular específica contra el VVZ a consecuencia de la edad o de alguna patología inmunodebilitante.

El 95% de los adultos, y el 99,5% de aquellos mayores de 40 años, presentan anticuerpos contra el VVZ, y por tanto son susceptibles a la reactivación del virus <sup>(113)</sup>. Cualquier persona de cualquier edad que haya pasado la varicela puede desarrollar zóster, pero el declive del sistema inmunitario que se asocia a la edad avanzada provoca que se observe una mayor incidencia de la enfermedad en estos grupos de edad. Se estima que una de cada tres personas desarrollará zóster a lo largo de su vida. Aproximadamente el 4% de los pacientes con zóster desarrollan un episodio recurrente durante el resto de su vida <sup>(114)</sup>.

El zóster es un síndrome caracterizado por la presencia de un rash

vesicular, doloroso, que generalmente se restringe a un dermatoma unilateral. En ciertas condiciones, como en pacientes inmunodeprimidos, la infección se puede extender y producir enfermedad sistémica, envolviendo a varios órganos y múltiples dermatomas, dando lugar al llamado zóster diseminado.

El herpes zóster suele resolverse de forma benigna, pero pueden ocurrir complicaciones de varios tipos, desde leves hasta la posibilidad de comprometer la vida del paciente. El tratamiento antiviral y con corticoides se ha mostrado eficaz en reducir la duración de los síntomas y en prevenir o aliviar algunas de estas complicaciones, como el dolor neuropático.

## Patogenia del herpes zóster

La replicación del VVZ causa la inflamación de los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal y la necrosis neuronal. Se produce pérdida neuronal y fibrosis. Los nuevos virus circulan a lo largo del axón sensitivo provocando una neuritis intensa, hasta liberarse en el área de piel inervada por ese ganglio —dermatoma—. Una vez ahí, el virus puede causar inflamación de la piel con formación de vesículas. Este mecanismo patógeno explica el motivo de que el dolor se manifieste antes de los síntomas cu-

táneos. La localización anatómica del nervio afectado suele determinar las manifestaciones clínicas del zóster (por ejemplo, zóster ocular cuando el ganglio del trigémino es el afectado).

Las manifestaciones clásicas del herpes zóster cuando implica a los ganglios sensoriales pueden afectar a cualquier segmento del sistema nervioso central. Los síntomas iniciales pueden incluir debilidad muscular, malestar general, cefalea, fotosensibilidad y fiebre. A continuación, se producen hormigueo, picor y dolor, que puede ser muy intenso en la zona del nervio afectado, con la aparición de una erupción cutánea. El dolor se describe como punzante, ardiente o picante, y puede cursar en brotes agudos o exacerbaciones. Tras las primeras 12-24 horas aparece el sarpullido cutáneo característico, que aparece como manchas para evolucionar en vesículas agrupadas en dermatomas, con la apariencia de un cinturón que no sobrepasa la línea medular del cuerpo. Estas vesículas se transforman en ampollas con líquido en su interior, generalmente dolorosas, y con un cuadro acompañante de ansiedad y seudogripal (fiebre, malestar general, etc.). Posteriormente, estas ampollas se secan y se transforman en costras durante 2-3 semanas.

Cuando el VVZ afecta al nervio trigémino, aparecen lesiones en la cabeza, y en función de la porción del nervio afectado, las manifestaciones se localizan cerca del ojo, o en la nariz, o en cuello, boca u oreja.

Las ampollas son contagiosas por contacto directo del exudado de las mismas en los primeros 7 días.

## Morbilidad y mortalidad del herpes zóster

El rash suele resolverse en unos 10-15 días. El pronóstico es bueno para personas sanas y jóvenes. Las personas de mayor edad tienen, sin embargo, un riesgo aumentado de desarrollar complicaciones.

La complicación más frecuente del zóster es la neuralgia posherpética (NPH), que consiste en un dolor que persiste más de 1 mes después de la resolución del rash vesicular. La incidencia de NPH aumenta exponencialmente con la edad de los pacientes (3-4% en pacientes entre 30 y 50 años; 34% en pacientes mayores de 80 años <sup>(115, 116)</sup>).

La manifestación de NPH puede ocurrir tras los síntomas característicos del zóster agudo, o bien desarrollarse posteriormente, tras la aparente resolución de los síntomas que originaron el cuadro del zóster. El dolor de la NPH puede durar entre varios meses a varios años <sup>(117)</sup>.

Otra complicación del herpes zóster es el desarrollo de infecciones secundarias en la localización del rash, habitualmente por estreptococos o estafilococos.

El herpes ocular por afectación de la rama oftálmica del nervio trigémino puede asociarse con conjuntivitis, queratitis, ulceraciones en córnea, glaucoma e, incluso, ceguera.

La afectación de otros nervios craneales puede producir complicaciones faciales o sordera.



En pacientes inmunodeprimidos puede observarse meningoencefalitis con mayor probabilidad que en inmunocompetentes, al igual que el zóster diseminado, con múltiples dermatomas y posible afectación de órganos internos.

El herpes zóster raramente provoca la muerte en pacientes inmunocompetentes, pero puede poner en riesgo la vida de pacientes con déficit en su sistema inmunitario. El zóster diseminado puede producir la muerte por encefalitis, hepatitis o neumonitis, y cuenta con una mortalidad de entre el 5 y el 10% de los pacientes que lo padecen <sup>(117)</sup>.

## Tratamiento del herpes zóster

La mayoría de los episodios de herpes zóster se autolimitan y se resuelven sin requerir intervención terapéutica. Existen tratamientos eficaces que no solo reducen la severidad y extensión de los síntomas, sino que probablemente reducen el riesgo de las complicaciones asociadas. En especial, las personas de mayor edad y los que tienen condiciones médicas que cursan con inmunodepresión son quienes mayor beneficio pueden obtener del tratamiento.

El zóster no complicado no requiere la hospitalización del paciente. Los pacientes con riesgo aumentado de padecer diseminación (pacientes muy mayores o inmunodeprimidos) pueden obtener beneficio clínico del tratamiento con aciclovir IV, y aquellos que lo padezcan deben ser tratados con este antiviral.

El tratamiento de la NPH incluye agentes neuroactivos, como son los anti-depresivos tricíclicos; anticonvulsivos, como gabapentina o pregabalina, y analgésicos sistémicos (opiáceos o no) y tópicos (capsaicina).

El uso de antivirales y corticoides se ha mostrado eficaz en acelerar la resolución del dolor asociado al zóster <sup>(114, 118-122)</sup>.

## Prevención del herpes zóster

La estrategia de prevención del herpes zóster puede dirigirse a evitar la primoinfección (varicela); o, tras esa primera infección por VVZ, tratar de mantener la suficiente inmunidad celular específica contra el VVZ que sea capaz de impedir la reactivación del virus.

En cuanto a la prevención de la varicela, están disponibles desde hace años vacunas de virus vivos atenuados derivadas de la cepa vacunal Oka. En EE.UU., donde la vacunación frente a varicela es parte del calendario de inmunizaciones infantil desde 1995, se ha podido constatar que los sujetos vacunados con vacuna de varicela presentan menor incidencia de herpes zóster que aquellos no vacunados <sup>(123)</sup>. Sin embargo, el efecto de la vacunación de las cohortes infantiles sobre la incidencia de herpes zóster en los adultos no ha podido ser establecida aún.

Otra vacuna de virus vivos atenuados –Zostavax®, MSD– está autorizada en EE.UU. desde 2006 para la prevención del herpes zóster y sus complicaciones en adultos mayores.

Zostavax<sup>®</sup> es un preparado vacunal liofilizado de la cepa viva atenuada Oka (Merck) del VZV, siendo la misma cepa que se utiliza en las vacunas antivariélicas Varivax<sup>®</sup> y ProQuad<sup>®</sup> (vacuna tetravalente frente a sarampión, rubeola, parotiditis y varicela). La diferencia estriba en las diferentes potencias entre las vacunas: Zostavax<sup>®</sup> contiene no menos de 19.400 PFUs (unidades formadoras de placa) frente a Varivax<sup>®</sup>, que contiene no menos de 1.350 PFUs <sup>(120)</sup>. La vacuna consiguió demostrar en un extenso estudio clínico, controlado con placebo, una reducción mayor del 50% en la incidencia de herpes zóster agudo y del 67% en la incidencia de NPH en la población tratada. La duración de la eficacia no se conoce aún. Sin embargo, las ramas del estudio que han seguido siendo evaluadas demuestran que los beneficios de la vacunación se prolongan al menos 5 años tras la vacunación, con un cierto declive en magnitud a lo largo del tiempo <sup>(124)</sup>.

En los EE.UU., el uso de la vacuna Zostavax<sup>®</sup> está recomendado para

todos los adultos inmunocompetentes mayores de 60 años, independientemente de si han tenido o no episodios previos de zóster. En 2011, la Food and Drug Administration (FDA) rebajó el rango de edad de la indicación a mayores de 50 años. La indicación se basó en los resultados del estudio clínico ZEST (*Zostavax Efficacy and Safety Trial*). Se incluyeron más de 22.000 personas entre los 50 y los 59 años, que recibieron aleatoriamente Zostavax<sup>®</sup> o placebo, en ratio 1:1. Los participantes en el estudio se siguieron al menos 1 año para constatar el desarrollo de zóster. En comparación con placebo, Zostavax<sup>®</sup> redujo de forma significativa el riesgo de desarrollar zóster en cerca del 70%.

En la UE, Zostavax<sup>®</sup> está indicada para la inmunización activa de adultos mayores de 50 años, mediante la administración de 1 dosis única de 0,65 ml, administrada por vía subcutánea.

La seguridad de Zostavax<sup>®</sup> se mostró similar al grupo placebo, con mayor frecuencia de reacciones locales en el grupo vacunado <sup>(111)</sup>.

# Vacunas de aplicación no sistemática indicadas en personas con determinadas condiciones médicas o situaciones epidemiológicas especiales

En función de determinadas variables, como puede ser la condición médica del paciente o su exposición a determinados riesgos infecciosos según el estilo de vida, hay un número de vacunas recomendables para personas mayores de 60 años.

La vacuna frente a la varicela está recomendada a todos los adultos susceptibles (aquellos sin evidencia de inmunidad, ya sea por historia clínica, antecedentes de vacunación o por serología) que sean contacto familiar de personas inmunodeprimidas, o que tengan una enfermedad crónica de base que puedan predisponer a presentar una varicela grave, como cardiopatía, diabetes mellitus, EPOC, alcoholismo crónico, hepatopatía crónica e insuficiencia renal o receptores de hemodiálisis. La pauta de vacunación es de 2 dosis, espaciadas entre sí de 4 a 8 semanas

Los brotes de hepatitis B en personas diabéticas que residen en instituciones cerradas se producen con frecuencia. El riesgo poblacional ha sido estimado en EE.UU. a partir de 865 casos de hepatitis B aguda registrados en pacientes con diabetes confirmada, entre 2009 y 2010, en

ocho centros de seguimiento del Programa de Infecciones Emergentes de EE.UU., que representan aproximadamente el 17% de la población americana. Para personas diabéticas entre 23 y 59 años, sin riesgo conductual añadido para hepatitis B (usuarios de drogas parenterales, múltiples parejas sexuales, homosexualidad, etc.), el riesgo de desarrollar una hepatitis B fue 2,1 veces mayor que para el mismo grupo de edad de personas sin diabetes. Para los diabéticos mayores de 60 años el riesgo era 1,5 veces mayor. La incidencia anual de casos de Hepatitis B aguda en adultos diabéticos fue de 1,8/100.000 casos, aunque se sospecha que los casos de Hepatitis B están infradeclarados, y que por cada caso reportado deben añadirse 10,5 nuevos casos <sup>(112)</sup>.

Una encuesta de seroprevalencia representativa de la población americana no institucionalizada, entre 1999 y 2010, indica que la población diabética mayor de 18 años presenta una seroprevalencia un 60% mayor que aquella que no padece diabetes.

Por tanto, se recomienda la vacunación frente a hepatitis B de aquellos adultos diabéticos no vacunados pre-

viamente frente a este virus, siendo la evidencia sobre la que se basa esta recomendación más sólida en los adultos menores de 60 años <sup>(112)</sup>.

Los viajes a destinos donde ciertas enfermedades infecciosas son endémicas son motivo de indicación de la correspondiente vacuna, si no hay evidencia de inmunidad previa. Es el caso de la enfermedad meningocócica, la hepatitis B y la vacuna anti-tifoidea. Como norma general, los nacidos antes de 1960 no requieren inmunización frente a la hepatitis A.

Recientemente ha sido autorizada para su uso una vacuna conjugada

frente a meningococo (Nimenrix®, GSK) que ayuda a proteger frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por los grupos A, C, W<sub>135</sub> e Y de la bacteria *Neisseria meningitidis*. Se utiliza en dosis única y puede administrarse a partir de 1 año de vida y en sujetos vacunados previamente con vacuna de polisacáridos no conjugada. Los viajeros a zonas de riesgo, como el África subsahariana, así como la población de inmigrantes que viajan a sus países de origen y pueden contraer y diseminar la enfermedad en su regreso, pueden beneficiarse particularmente de Nimenrix®.

# Recomendaciones generales de vacunación para adultos > 60 años en razón de la edad y por indicación médica

EN RAZÓN DE LA EDAD	
Vacuna	Pauta de administración
Difteria-tétanos (tipo adulto) o difteria-tétanos-tos ferina (tipo adulto)	1 dosis de recuerdo a los 60 años, si previamente han recibido 5 dosis documentadas.
Gripe	1 dosis anual.
Neumocócica	1 dosis (inmunocompetentes).
POR INDICACIÓN MÉDICA	
Vacuna	Pauta de administración
Varicela (individuos sin evidencia de inmunidad)	2 dosis espaciadas 4-8 semanas. Cardiopatías, EPOC, diabetes, insuficiencia renal, hepatopatía crónica, diálisis.
Meningocócica	1 dosis de vacuna conjugada en contactos domiciliarios de pacientes con enfermedad meningocócica. Viajes internacionales (áreas de riesgo, vacuna tetravalente en pacientes no vacunados previamente).
Hepatitis B	3 dosis de vacuna de adulto en pacientes con hepatopatía crónica, receptores frecuentes de hemoderivados, insuficiencia renal, viajeros a zonas endémicas. Pauta habitual: 0, 1, 6 meses. Pautas aceleradas de 4 dosis, si se requieren. 3 dosis de vacuna de formulación aumentada (40 mcg) o 4 dosis dobles (2 x 20 mcg) de vacuna de adultos sometidos a hemodiálisis. Pauta 0, 1, 2, 6 meses.



# Bibliografía

1. *General Recommendations on Immunization. MMWR. Recommendations and Reports 2011 january 28; 60(RR02):1-60.*
2. DeStefano F, Goodman RA, Noble GR, McClary GD, Smith SJ, Broome CV. Simultaneous administration of influenza and pneumococcal vaccines. *JAMA* 1982; 247:2.551-4.
3. CDC. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. *MMWR* 2006; 55(No. RR-17).
4. Woodin KA, Rodewald LE, Humiston SG, Carges MS, Schaffer SJ, Szilagyi PG. Physician and parent opinions: are children becoming pincushions from immunizations? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149:845-9.
5. Kuppermann M, Nease RF, Ackerson LM, et al. Parents' preferences for outcomes associated with childhood vaccinations. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:129-33.
6. Meyerhoff A, Jacobs RJ, Greenberg DP, Yagoda B, Castles CG. Clinician satisfaction with vaccination visits and the role of multiple injections: results from the COVISE study (Combination Vaccines Impact on Satisfaction and Epidemiology). *Clin Pediatr* 2004; 43:87-93.
7. Denoel PA, Goldblatt D, De Vleeshauwer I, et al. Quality of the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) antibody response induced by diphtheria-tetanus-acellular pertussis/Hib combination vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 4:1362-9.
8. Ipp MM, Gold R, Goldback M, et al. Adverse reactions to diphtheria, tetanus, pertussis-polio vaccination at 18 months of age: effect of injection site and needle length. *Pediatrics* 1989; 83:679-82.
9. Zuckerman JN. Importance of injecting vaccines into muscle: different patients need different needle sizes. *Brit Med J* 2000; 321:1.237-8.
10. Bergeson PS, Singer SA, Kaplan AM. Intramuscular injections in children. *Pediatrics* 1982; 70:944-8.
11. Poland GA, Borrund A, Jacobson RM, et al. Determination of deltoid fat pad thickness: implications for needle length in adult immunization. *JAMA* 1997; 277:1.709-11.
12. Groswasser J, Kahn A, Bouche B, Hanquinet S, Perlmutter N, Hessel L. Needle length and injection technique for efficient intramuscular vaccine delivery in infants and children evaluated through an ultrasonographic determination of subcutaneous and muscle layer thickness. *Pediatrics* 1997; 100:400-3.
13. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Di.* 2002; 2:659-66.
14. Aspinall R, Del Giudice G, Effros RB, Grubeck-Loebenstien B, Sambhara S. Challenges for vaccination in the elderly. *Immun Ageing* 2007; 4:9.
15. Poland GA, Jacobson RM, Ovsyannikova IG. Trends affecting the future of vaccine development and delivery: the role of demographics, regulatory science, the anti-vaccine movement, and vaccinomics. *Vaccine* 2009; 27:3.240-4.
16. National Foundation for Infectious Diseases. Call to Action: Integrating Vaccines for Adults into Routine Care. Disponible en: [www.nfid.org/pdf/publications/adultimmcta.pdf](http://www.nfid.org/pdf/publications/adultimmcta.pdf)
17. [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal\\_influenza/key\\_messages](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/key_messages) (acceso marzo 2013).
18. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20138> (acceso marzo de 2013).

19. Ministerio de Sanidad y Política Social. Coberturas de Vacunación. Datos estadísticos. Disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm#primero>.
20. Ministerio de Sanidad y Política Social. Indicadores Clave del Sistema Nacional de Salud, versión 2010, apartado D1. Disponible en: <http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/isns2010.htm>.
21. [http:// www- gripometro.es](http://www-gripometro.es).
22. Vacunación antigripal y antineumocócica. Evaluación de la temporada 2011/2012. Consejería de Sanidad de la Región de Murcia. Disponible en: <http://www.murciasalud.es>.
23. Informe campaña de vacunación frente a la gripe y neumococo, año 2011. Servicio de Prevención de la Enfermedad. Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud.
24. Noninfluenza Vaccination Coverage Among Adults — United States, 2011. MMWR. Early Release 2013 Jan 29; 62.
25. Estudio de Conocimiento y Actitudes en la Vacunación del Adulto. The Nielsen Company para GESVA, 2007. Disponible en: [www.vacunacionadulto.org](http://www.vacunacionadulto.org).
26. Reporte interno Nielsen: Análisis campaña gripe SEGG, 2012 (datos no publicados).
27. Durbin JE, Fernández-Sesma A, Lee CK, Rao TD, Frey AB, Moran TM, et al. Type I IFN Modulates innate and specific antiviral immunity. *J Immunol* 2000; 164:4.220-8.
28. Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. En: Knipe DM, editor. *Fields virology*. 5th ed. LW&W; 2006.
29. Cate TR. Clinical manifestations and consequences of influenza. *Am J Med* 1987; 82(Supl. 1):15-9.
30. Ferrucci L, Guralnik JM, Pahor M, Corti MC, Havlik RJ. Hospital diagnoses, medicare charges, and nursing home admissions in the year when older persons become severely disabled. *JAMA* 1997; 277:728-34.
31. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol* 2004; 160:492-502.
32. Fleming DM, Cross KW, Pannell RS. Influenza and its relationship to circulatory disorders. *Epidemiol Infect* 2005; 133:255-62.
33. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:112-24.
34. [www.infogripe.com](http://www.infogripe.com) (acceso marzo 2013).
35. <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/communicable-diseases/influenza/facts-and-figures> (acceso Marzo 2013)
36. Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2011-2012. Área de Vigilancia de Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.
37. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-2014 northern hemisphere influenza season. WHO, Feb 2013.
38. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000; 181:831-7.
39. Reed C, Meltzer M , Finelli L , Fiorea A. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine* (2012); 30:1.993-8.



40. Holland D, Booy R, De Looze F, Eizenberg P, McDonald J, Karrasch J, et al. Intradermal influenza vaccine administered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2008; 198:650-8.
41. Chi RC, Rock MT, Neuzil KM. Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccination in healthy older adults. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1331-8.
42. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. *JAMA*. 1994; 272:1.661-5.
43. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:1.322-32.
44. Salleras L, Campins M, Castrodeza J, Domínguez A, Fernández-Crehuet J, Fernández S, et al. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adulto y recomendaciones de vacunación para adultos que presentan determinadas condiciones médicas, exposiciones, conductas de riesgo o situaciones especiales (actualización del año 2009). *Vacunas* 2010; 11(Supl. 2):204-15.
45. Salleras L, Sáenz MC, Castrodeza J, De Juanes JR, Arrazola MP. Vacunación antigripal. Gripe epidémica. *Vacunas* 2010; 11(Supl. 2):46-54.
46. Fedson DS, Scott JAG. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. *Vaccine* 1999; 17:S11-S18.
47. Jackson LA, Neuzil KM. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, ed. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier. 2008; 569-604.
48. Marrie TJ. Pneumococcal pneumonia: epidemiology and clinical features. *Sem Respir Infect* 1999; 14:227-36.
49. Fedson D, Nicolas Spony L, Klemets P, Van der Linden M, Marques L, Salleras L, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert Review Vaccines*. 2011
50. Salleras L, Domínguez A. Vacunación antineumocócica polisacárida 23-valente. *Vacunas*. 2010; 11(supl. 2):66-73.
51. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:659-66.
52. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med* 1999 Sep; 20(3):563-73.
53. CDC:CfDCaP, Practices ACoI. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010 Sep; 59(34):1.102-6.
54. Eskola J, Black S, Shinefield H. Vacunas antineumocócicas conjugadas. En: Plotkin SA, Orenstein WB, Picazo JJ, editores. *Vacunas*. 1.ª ed. Editorial Médica. Madrid. 2004; 605-43.
55. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, eds. 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2012.
56. Watson DA, Musher DM, Verhoef J. Pneumococcal virulence factors and host immune responses to them. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995 Jun; 14(6):479-90.
57. Eiros JM, Picazo JJ. Bacteriología del neumococo. En: *La enfermedad neumocócica y su prevención*. Caminando hacia el futuro. Moraga Llop FA. 2010; 1-14.
58. WHO. *Acute respiratory infections (update September 2009)*.

59. Salleras L, Domínguez A, Izquierdo C. *Epidemiología de la enfermedad neumocócica en el adulto. En: La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. Moraga Llop FA. 2010; 113-26.*
60. Fedson DS, Musher DM. *Vacunación antineumocócica de polisacáridos capsulares. En: Plotkin SA, Orenstein WB, Picazo JJ, editores. Vacunas 1.ª ed. Editorial Médica. Madrid. 2004; 545-64.*
61. Torres A. *NAC: Factores de pronóstico y papel del neumococo. 44º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Oviedo. Junio 2011.*
62. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G, et al. *Temporal trends of invasive Streptococcus pneumoniae serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. J Clin Microbiol 2009 Apr; 47(4):1.012-20.*
63. Fenoll A, Liñares J. *Serotipos de Streptococcus pneumoniae prevalentes en la enfermedad neumocócica invasiva. En: La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. Moraga Llop FA. 2010; 15-26.*
64. Fedson DS, Scott JAG. *The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. Vaccine 1999; 17:S11-S18.*
65. Fedson DS, Musher DM. *En: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. Vaccines 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2003; 529-88.*
66. Falcó V, Pahissa A. *Clínica y tratamiento de la enfermedad neumocócica en el adulto. En: La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. Moraga Llop FA. 2010; 85-96.*
67. Domínguez A, Salleras L, Cardeñosa N, Ciruela P, Carmona G, Martínez A, et al. *The epidemiology of invasive Streptococcus pneumonia disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study. Vaccine 2002; 3.250:1-6.*
68. Salleras L, Sánchez F, Prats G, Garau X. *Vacuna antineumocócica 23-valente. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. 2.aed. Masson. Barcelona. 2003; 363-98.*
69. Ochoa-Gondar O. *The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 Study Group BMC Public Health. 2008.*
70. Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, Méndez C, García A, de Miguel AG. *The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). Vaccine 2011 Jan; 29(3):412-6.*
71. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodríguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gómez-Bertomeu F, Group ES. *Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. Respir Med 2009 Feb; 103(2):309-16.*
72. Fedson DS, Scott JA, Scott G. *The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. Vaccine 1999 Jul; 17(suppl. 1):S11-8.*
73. Aspa J. *The Future Is Now in Community-Acquired Pneumonia: Cardiovascular Complications and Conjugate Vaccines. Arch Bronco Neumol 2012 Apr.*
74. Obando I, Moreno D. *Colonización nasofaríngea. Un paso previo en la enfermedad neumocócica invasiva. En: La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. Moraga Llop FA. 2010; 39-55.*
75. Falcó V, Pahissa A. *Clínica y tratamiento de la enfermedad neumocócica en el adulto. En: La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. Moraga Llop FA 2010; 85-96.*

76. Fekety R. Infecciones neumocócicas. En: Beers M, Berkow R, editores. *El Manual Merck*. 10.<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial Harcourt SA; 1999; 1.160-2.
77. Okabayashi T, Hanazaki K. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults - a clinically preventable disease. *World J Gastroenterol* 2008 Jan; 14(2):176-9. PubMed PMID: 18186551.
78. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005 Aug; 192(3):377-86.
79. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect* 2012 Jul; 65(1):17-24.
80. Jiménez Ruiz CA y cols. Grupo de Trabajo del área de Tabaquismo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, SEPAR. *Prev Tab* 2012; 14(4):174-7.
81. Huang SS, et al. Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States. *Vaccine*, 2011 Apr 18; 29(18):3.398-412.
82. Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, Méndez C, García A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine*. 2011 Jan; 29(3):412-6.
83. España PP, Capelastegui A. Neumonía adquirida en la comunidad de carácter grave: valoración y predicción. *Medicina respiratoria* 2008; (1)3: 7-17.
84. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-pneumococcal-disease-surveillance-2010.pdf>
85. Fenoll A. Laboratorio de Neumococos del ISCIII. Julio 2012.
86. Resultados de Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmisibles. Informe anual 2010. Monografías del ISCIII. [www.publicaciones.isciii.es](http://www.publicaciones.isciii.es)
87. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23; (1):CD000422. Review.
88. Shapiro ED, Berg AC, Austrian R, Schereder D, Parcels V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide pneumonia. *N Engl J Med* 1991; 325:1.453-60.
89. FDA. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/5-4188B2\\_4b.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/5-4188B2_4b.pdf). Accessed December 2, 2010.
90. Centers for Disease Control. Recommendation of the immunization practices advisory committee (ACIP) polysaccharide vaccine for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease. *MMWR* 1985; 34(15):201-5.
91. WHO. [www.who.int/immunization/PPV23\\_Additional\\_summary\\_Duration\\_protection\\_revaccination.pdf](http://www.who.int/immunization/PPV23_Additional_summary_Duration_protection_revaccination.pdf)
92. Lazarus R, Clutterbuck E, Ly-Mee Yu, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. A Randomized Study Comparing Combined Pneumococcal Conjugate and Polysaccharide.
93. Klugman KP. Eficacia y efectividad de las vacunas antineumocócicas conjugadas. En: De Quadros CA, editor. *Vacunas: Prevención de enfermedades, protección de La salud*. Washington: OPS-OMS. 2004; 114-8.
94. Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2002 Sep; 35(5):547-55.

95. Jackson L, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen K, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine naïve adults, 50-64 years of age. En: 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Milano. 2011 May 7-10.
96. Jackson L, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg R, Jones T, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. En: 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Milano. 2011 May 7-10; 76.
97. Jackson L, Gurtman A, Van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Enhances the Response to Subsequent PCV13 and 23-valent Pneumococcal Polysaccharide (PPSV23) Vaccinations in Adults 50 Years and Older. Published at the 49th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America (IDSA), Boston, USA. 2011 October 20-23.
98. Torres O, Gil E, Pacho C, Ruiz D. Actualización de la neumonía en el anciano. *Revista Española de Geriátria y Gerontología* 2013; 48(2):72-8.
99. Adaptado de: <http://www.immunize.org/catg.d/p2019.pdf> (Feb 2013).
100. Ardanuy C, Marimón JM, Calatayud L, Giménez M, Alonso M, et al. Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease in Older People in Spain (2007-2009): Implications for Future Vaccination Strategies. *PLoS ONE* 7(8): e43619. doi:10.1371/journal.pone.0043619. 2012.
101. Comité de Expertos Asesor de Vacunas de la Comunidad de Madrid. Julio 2012.
102. Fedson D, Nicolas-Spony L, Klemets P, van der Linden M, Marques A, Salleras L, Samson S. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10(8):1.143-67.
103. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2012 October 12; 61:40.
104. <http://www.cdc.gov>
105. Salleras L. Vacunación antidiftérica. *Vacunas* 2006; 7(Supl. 1):2-8.
106. Domínguez V, Castro I. Vacunación antitetánica. *Vacunas* 2006; 7(Supl. 1):9-23.
107. Campins M, Moraga FA. Tos ferina. Situación epidemiológica y nuevas estrategias de vacunación. *Vacunas* 2002; 3:108-13.
108. California Department of Public Health. Disponible en: <http://www.cdph.ca.gov/HealthInfo/discond/Pages/Pertussis>.
109. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/Tdap-feb2012.htm>.
110. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR* 2013 Feb 22; 62(7).
111. Prevention of Herpes Zóster Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and Reports*. 2008 June 6; 57(RR-5).
112. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6050a4.htm>.
113. Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics*. 2008 Sep;122(3).

114. Whitley RJ. *Varicella-Zóster Virus*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases*. 7th ed. New York, NY: Churchill Livingstone 2010; 1.963-9.
115. Schmader K, George LK, Burchett BM, Pieper CF. Racial and psychosocial risk factors for herpes zóster in the elderly. *J Infect Dis* 1998 Nov; 178 (Suppl. 1):S67-70.
116. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia--pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996 Jul 4; 335(1):32-42.
117. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zóster. *N Engl J Med* 2002 Aug 1; 347(5):340-6.
118. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zóster. *Clin Infect Dis* 2007 Jan 1; 44(Suppl. 1):S1-26.
119. Huff JC, Bean B, Balfour HH Jr, et al. Therapy of herpes zóster with oral acyclovir. *Am J Med* 1988 Aug 29; 85(2A):84-9.
120. Degreef H. Famciclovir, a new oral antiherpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zóster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4(4):241-6.
121. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zóster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zóster Study Group. *Ann Intern Med* 1995 Jul 1; 123(2):89-96.
122. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zóster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 Jul; 39(7):1.546-53.
123. Oxman MN. Zóster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis* 2010 Jul 15; 51(2):197-213.
124. Schmader K, Oxman M, Levin M, Johnson G, Zhang J, Betts R, et al. Persistence of the Efficacy of Zóster Vaccine in the Shingles Prevention Study and the Short-Term Persistence Substudy. *Clin Infect Dis* 2012 Jul 24.







Sociedad Española  
de Geriatria y Gerontología

Príncipe de Vergara, 57-59 · 28006 Madrid

Teléfono: 914 111 707 · Fax: 915 647 944

Correo electrónico: [segg@segg.es](mailto:segg@segg.es)

[www.segg.es](http://www.segg.es)