

RECOMENDACIONES
DE **VACUNACIÓN** PARA
ADULTOS Y MAYORES

2017-2018



Sociedad Española
de Geriatría y Gerontología

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

RECOMENDACIONES
DE **VACUNACIÓN** PARA
ADULTOS Y MAYORES
2017-2018



Sociedad Española
de Geriatría y Gerontología

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

A efectos de transparencia, le informamos que GSK ha colaborado en la financiación de la presente publicación. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK. GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA

Príncipe de Vergara, 57-59. 28006 Madrid

Tel.: 914 111 707. Fax: 915 647 944

www.segg.es · segg@segg.es

Coordinación editorial:



Alberto Alcocer 13, 1.º D

28036 Madrid

Tel.: 91 353 33 70 · Fax: 91 353 33 73

www.imc-sa.es · imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-7867-513-5

Depósito Legal: M-16415-2017

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

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.



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

RECOMENDACIONES DE **VACUNACIÓN** PARA **ADULTOS Y MAYORES** 2017-2018

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

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

- Dr. Iñaki Artaza Artabe
Especialista en Geriátría. Presidente de la Fundación Envejecimiento y Salud (SEGG).
- Dr. Ramón Cisterna Cáncer
Presidente del Grupo estudio Vacunas (GEVAC) de la SEIM. 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 Universitario Clínico 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.
- Dra. Rosa López Mongil
Geriatra. Centro Asistencial Dr. Villacián. Valladolid.
- Dr. José Antonio López Trigo
Presidente de la SEGG. Especialista en Geriátría. Ayuntamiento de Málaga.
- Dr. Gabriel Pascual Borge
Doctor en Farmacia. Sociedad de Farmacia Comunitaria.
- Dr. Primitivo Ramos Cordero
Especialista en Geriátría. Coordinador médico-asistencial de la Agencia Madrileña de Atención Social. Consejería de Políticas Sociales y Familia. 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	9
Fundamentos generales en vacunación	11
1. Pauta de vacunación. Edad de administración e intervalos entre dosis	11
2. Administración simultánea y no simultánea de diferentes vacunas	13
3. Coadministración de vacunas y otros productos inmunobiológicos	14
4. Vacunas combinadas	14
5. Intercambiabilidad de vacunas	15
6. Seguridad vacunal	15
7. Vías y técnica de administración de las vacunas	18
8. Higiene y seguridad en la administración de la vacuna	19
9. Manipulación y conservación de vacunas	20
10. Pacientes con alteraciones del sistema inmunitario	20
Retos en la vacunación de los adultos mayores de 60 años	23
Recomendaciones de vacunación de los adultos mayores de 60 años en razón de la edad	29
Vacunación antigripal	31
Características clínicas de la gripe	31
Impacto epidemiológico y social de la gripe	33
La vacunación, clave para el control de la gripe	37
Efectividad vacunal	40
Vacunación antigripal y beneficios para la salud de las personas mayores	42
Seguridad vacunal	43
Recomendaciones oficiales de vacunación antigripal	43
Vacunación antigripal: recomendaciones de la SEGG	45

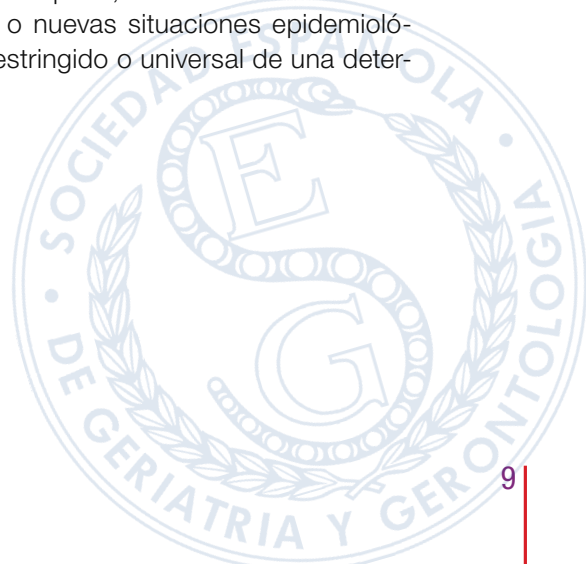
Vacunación frente a neumococo	47
Microbiología	47
Magnitud de la enfermedad neumocócica invasora (ENI)	49
Evolución de la carga de enfermedad neumocócica en el adulto tras la introducción de las vacunas conjugadas en población pediátrica	52
Vacunas disponibles frente a neumococo	55
Serotipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> circulantes en la actualidad	58
Nuevas estrategias de vacunación antineumocócica en el adulto	58
Vacunación antineumocócica: recomendaciones de la SEGG	61
Vacunación frente a la difteria, tétanos y tos ferina	65
Difteria	65
Tétanos	66
Tos ferina	68
Vacunas disponibles para la inmunización del adulto	70
Vacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina: recomendaciones de la SEGG	73
Primovacunación en adultos	73
Profilaxis antitetánica en caso de herida	75
Nuevas vacunas: vacunación frente al herpes zóster	77
Patogenia y clínica del herpes zóster	78
Morbilidad y mortalidad del herpes zóster	79
Tratamiento del herpes zóster	79
Prevención del herpes zóster	80
Vacunas de aplicación no sistemática indicadas en personas con determinadas condiciones médicas o situaciones epidemiológicas especiales	87
Varicela	87
Hepatitis B	87
Enfermedad meningocócica	88
Recomendaciones generales de vacunación para adultos > 60 años por indicación médica o en situaciones epidemiológicas especiales	91
Principales vacunas y recomendaciones para viajeros	93
La consulta preventiva para viajeros a destinos internacionales	93
Valoración especializada	93
Recomendaciones para la prevención de otras enfermedades	100
Bibliografía	101

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 naturaleza y la dosis del antígeno vacunal, la vía de administración, la edad de la persona y su estado de salud y de su sistema inmunitario.

Edad

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.

Tipo de vacuna

Para algunos preparados vacunales, como las vacunas inactivadas, los toxoides, las vacunas recombinantes de subunidades, las vacunas de poli-

sacáridos no conjugados y las vacunas de microorganismos vivos, puede ser necesaria 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 ⁽¹⁾.

Los adyuvantes son compuestos incorporados a las vacunas para aumentar la inmunogenicidad de los antígenos contenidos en las mismas o prolongar su efecto estimulador, haciendo posible la disminución de la cantidad de antígeno o el número de inyecciones. Los más utilizados son las sales de aluminio (hepatitis A, antineumocócica conjugada), el MF 59 (escualeno) (gripe), el AS04 (hepatitis B, VPH) o los virosomas (gripe, hepatitis A). En general, provocan un estímulo inespecífico de la inmunidad innata que potencia toda la respuesta inmune.

Intervalos mínimos entre dosis de una misma vacuna

La correcta aplicación de los intervalos recomendados entre dosis asegura la óptima respuesta inmunológica y una mínima reactogenicidad en el receptor.

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 tales 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 infe-

rior al recomendado, un incremento en las reacciones adversas, locales o sistémicas.

Se recomienda 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.

Intervalos máximos entre dosis de una misma vacuna

Ningún intervalo temporal máximo entre dosis compromete su inmunogenicidad y eficacia: la administración de las dosis pendientes asegura una inmunización correcta.

Se deben aplicar las siguientes excepciones:

- Cuando las 3 dosis de la serie de vacunación antitifoidea oral atenuada no se hayan completado en 10 días, es recomendable repetir la serie entera.
- Vacunación posexposición frente a la rabia. Un retraso en la administración de alguna dosis de la serie de vacunación no obliga a repetirla, pero en caso de desviaciones importantes deberá practicarse una serología específica a los 7-14 días de su finalización, para asegurar la eficacia de la inmunización ⁽²⁾.
- Vacuna oral frente al cólera (Dukoral®). Si han transcurrido más de 6 semanas entre dosis, debe reiniciarse la vacunación.

2. Administración simultánea y no simultánea de diferentes vacunas

Como regla general, pueden administrarse diferentes vacunas simultáneamente en la misma visita sin que se afecte la inmunogenicidad ni aumente la reactogenicidad de cada una ^(3, 4):

- Las diferentes vacunas inactivadas, las atenuadas y las inactivadas, y las atenuadas orales e intranasales, pueden administrarse en cualquier momento, antes o después, sin necesidad de respetar intervalo alguno entre ellas.
 - No deben darse simultáneamente formulaciones vacunales distintas contra una misma enfermedad, por ejemplo, las vacunas conjugadas del neumococo o meningococo y las polisacarídicas correspondientes.
 - Aunque se admite que la vacuna oral frente al cólera puede coadministrarse con las restantes vacunas orales, el laboratorio productor recomienda que se tomen 1 hora antes o después de la del cólera.
 - La vacuna antimeningocócica B (Bexsero[®]) no puede administrarse simultáneamente con Neis-Vac C[®], aunque sí con Menjugate[®] y Meningitec[®].
- Las vacunas atenuadas orales y las parenterales atenuadas pueden administrarse en cualquier momento, antes o después de cada

una de ellas. Como excepción, la vacuna frente a la fiebre amarilla debe separarse, al menos, 4 semanas de la triple vírica para prevenir así posibles respuestas subóptimas, por lo que no puede administrarse simultáneamente.

- Las vacunas atenuadas parenterales no administradas simultáneamente deben separarse por un intervalo mínimo de 4 semanas para evitar interferencias en su inmunogenicidad.

En la administración simultánea de diferentes vacunas, estas deberán inyectarse en lugares anatómicos separados por, al menos, 2,5 cm (registrándose el sitio de inyección de cada una de ellas), utilizándose jeringas y agujas distintas para cada vacuna ^(1, 2).

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.

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 neumono-

cócicas 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 ⁽⁵⁾, 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 frente a tétanos, difteria y tos ferina acelular (dTpa) con la vacuna trivalente inactivada antigripal ⁽⁶⁾.

3. Coadministración de vacunas y otros productos inmunobiológicos

La inmunidad pasiva que confiere la administración de inmunoglobulinas o hemoderivados portadores de anticuerpos puede contrarrestar la respuesta inmunitaria a los antígenos vacunales vivos atenuados de aplicación parenteral. Su intensidad y duración dependerá de la vacuna a administrar y de la cantidad de anticuerpos transferidos (dependencia de dosis). La tabla de equivalencias puede consultarse en los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf> ⁽¹⁾.

- Las vacunas inactivadas, las atenuadas orales o la antigripal intranasal no se inhiben por la recepción previa de productos inmunobiológicos.
- La transfusión de hematíes lavados no interfiere la eficacia de las vacu-

nas, dada la escasez de anticuerpos que vehiculan.

- La inmunogenicidad de la vacuna contra la fiebre amarilla no se afecta por la administración concurrente de productos inmunobiológicos.
- La vacuna contra el zóster no se inactiva por los productos que contienen anticuerpos, por lo que pueden administrarse conjuntamente o con cualquier intervalo de separación.

4. Vacunas combinadas

Son aquellas que agrupan 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.

Las vacunas combinadas reciben la autorización de comercialización cuando demuestran: a) no presentar inmunogenicidad o eficacia protectora inferior a sus componentes individuales; b) estabilidad por un periodo de tiempo razonable (18-24 meses); c) la misma edad de administración para cada uno de ellos; d) mínima reactogenicidad local y general; e) no interferencia inmunológica entre los antígenos que contiene; f) posibilidad de integrarse en el calendario de vacunación, y g) un volumen a inyectar aceptable ⁽²⁾.

Al reducir el número de inyecciones que se administran, las vacunas combinadas mejoran la percepción de pacientes y sanitarios sobre las vacunas ⁽⁷⁾.

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, simplifican los programas de vacunación y facilitan la unificación de pautas vacunales ⁽²⁾.

Por el contrario, las vacunas combinadas con frecuencia son más reactivógenas 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, 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.

5. Intercambiabilidad de vacunas

En general, se recomienda utilizar el mismo preparado comercial para completar la serie primaria de cualquier vacuna.

Dado que los resultados de inmunogenicidad, eficacia, efectividad y seguridad de una vacuna se establecen sobre la base de los resultados obtenidos por cada fabricante en los ensayos clínicos

con su producto, la intercambiabilidad de las vacunas de distintos fabricantes para una misma enfermedad no debe recomendarse, salvo casos excepcionales en los que no se pueda usar la misma vacuna para completar la vacunación, siempre y cuando las vacunas se utilicen siguiendo las recomendaciones aprobadas.

No obstante, para algunas vacunas se han realizado estudios de correlación serológica de inmunidad, encontrándose respuesta inmune comparable a la obtenida con un mismo preparado vacunal. Por ello se consideran intercambiables las vacunas conjugadas frente al *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), los toxoides diftérico y tetánico, las vacunas frente a la hepatitis A y B, la vacuna contra la rabia, la triple vírica y las atenuadas e inactivadas antipoliomielíticas. También se suele aceptar la compatibilidad antigénica de las vacunas combinadas producidas por un mismo fabricante ⁽²⁾.

Por el contrario, el intercambio de distintos preparados es difícil de valorar cuando no existe una correlación serológica de inmunidad, como ocurre en la tos ferina o en la infección por el virus del papiloma humano (VPH) ^(1, 2).

6. Seguridad vacunal

La seguridad de las vacunas se vigila tanto en los estudios realizados durante el desarrollo de las mismas (precomercialización: fases I-III) como en la vigilancia continuada tras su comercialización (poscomercialización: fase IV). Los estudios posco-

mercialización son esenciales para garantizar su seguridad en condiciones reales de uso, permiten detectar reacciones adversas infrecuentes, potencialmente graves, y cuantificar su adecuado perfil beneficio/riesgo.

Sistemas de vigilancia de la seguridad vacunal

La modalidad fundamental de monitorización de los efectos secundarios de las vacunas es el sistema de notificación espontánea, como el *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) de los Estados Unidos, que se combina con dos sistemas de vigilancia activa: el *Vaccine Safety Data-link* (proyecto colaborativo entre los CDC y ocho organizaciones sanitarias) y el *Clinical Immunization Safety Assessment* (proyecto colaborativo de seis centros académicos de Estados Unidos).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se ocupa de la seguridad de las vacunas a través de su Comité Asesor Global sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS).

Existen instituciones independientes que trabajan en seguridad vacunal, muy especialmente la Brighton Collaboration, que ha desarrollado un grupo de trabajo multidisciplinar internacional en concordancia con la OMS, los CDC y el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

En España, los efectos adversos a fármacos, incluidas las vacunas, se notifican al sistema de farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) mediante las tarjetas

amarillas de declaración voluntaria y espontánea⁽²⁾.

Los ciudadanos también pueden notificar los efectos adversos a través de la web de la AEMPS <https://www.notificaram.es>.

Contraindicaciones y precauciones⁽⁸⁾

Las precauciones y contraindicaciones, definidas en la ficha técnica de cada vacuna, pueden cambiar con el tiempo, por lo que antes de administrar la vacuna deben revisarse las fichas actualizadas y aplicar un listado de comprobación para evaluar si el paciente tiene contraindicaciones o precauciones para ser vacunado.

Una contraindicación es una condición médica presente en un sujeto por la que se incrementa el riesgo de aparición de una reacción adversa grave. La mayor parte de las contraindicaciones son temporales, por lo que a menudo es suficiente con demorar el acto vacunal. Por ejemplo, no debe administrarse una vacuna de virus atenuados de varicela a una persona con inmunodepresión o embarazada.

Las únicas contraindicaciones permanentes aplicables a las vacunas son^(7, 8):

- Alergia severa (anafilaxia) a una dosis previa o a un componente de la vacuna.
- Encefalopatía posterior a la administración de vacuna antipertúsica.
- Pauta fuera de rango de edades establecido en ficha técnica (salvo indicación de uso por parte de las autoridades sanitarias).

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. Las precauciones más frecuentes son (2, 8):

- Embarazo (valorar riesgo).
- Enfermedad aguda o grave.
- Alteraciones inmunitarias (vacunas vivas atenuadas).
- Administración de inmunoglobulinas y sangre o derivados.
- Intervalo en la aplicación de algunas vacunas (ej.: 4 semanas en vacunas vivas atenuadas si no se han administrado en la misma fecha).

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 1 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. 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.

Falsas contraindicaciones

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 leve.

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 están documentadas. 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 (3).

Reacciones adversas y su prevención

Una reacción adversa es un efecto no deseado que se produce tras la administración de 1 dosis de vacuna. Las reacciones adversas posvacunación 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.

Para evitar los efectos adversos relacionados con la administración de las vacunas es imprescindible que el personal sanitario dedicado a la vacunación tenga un adecuado conocimiento de las técnicas de administración y esté familiarizado con los preparados vacunales utilizados.

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 este riesgo, se recomienda administrar la vacuna con el paciente sentado o tumbado.

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.

Se debe cumplir un periodo de vigilancia tras la administración de vacunas de 15-30 minutos, para la atención inmediata del paciente tras posibles efectos adversos ⁽¹⁻⁴⁾.

7. Vías y técnica de administración de las vacunas

Vía oral

Actualmente en España, 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. La vía de elección es determinada por el fabricante en la ficha técnica, teniendo en cuenta la inmunogenicidad y la reactogenicidad de cada vacuna según la vía de administración. También puede ser determinada por la presencia de adyuvantes ⁽⁹⁾ en la vacuna.

Las vacunas inactivadas que contienen adyuvantes provocan mayor reactogenicidad local que las no adyuvadas y 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. 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 ⁽¹⁰⁾. 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. Nunca debe administrarse en el glúteo.

En adultos, el deltoides es el músculo recomendado generalmente para la administración de vacunas por vía intramuscular, aunque también puede usarse el recto. Nunca debe administrarse en el glúteo.

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).

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 25 mm, de calibre 23-25 G, para insertar en el tejido subcutáneo ⁽¹⁻⁴⁾.

El sistema de microinyección para inyección intradérmica de la vacunación antigripal consiste en una jeringa precargada con microaguja (1,5 mm) y un sistema protector de la aguja. Se aplica en deltoides, perpendicular a la piel.

Para administrar la vacuna, introducir la aguja e inyectar rápidamente. No es necesario hacer un aspirado antes de la inyección, pues en esas zonas recomendadas los vasos no tienen el calibre suficiente como para introducir la aguja en ellos. Si no sale sangre, inyectar lentamente. No obstante, si se realiza la aspiración y sale sangre, sacar la aguja y repetir la inyección en otro lugar.

Al terminar la inyección, retirar rápidamente la aguja y presionar ligeramente la zona de la punción con un algodón. No se debe realizar masaje sobre la zona.

8. Higiene y seguridad en la administración de las vacunas ^(8, 11)

- Se deben utilizar agujas de bioseguridad (con mecanismo de protección) estériles y de un solo uso, para evitar los pinchazos accidentales.
- El personal de enfermería debe realizar la higiene de las manos (lavado de manos con agua y jabón o con solución hidroalcohólica). A continuación se colocará los guantes.
- Limpiar la zona con una gasa o algodón empapado con agua destilada o suero fisiológico y dejar secar. No

utilizar alcohol, pues podría inactivar las vacunas vivas.

- Eliminar inmediatamente el conjunto jeringa-aguja (sin separarlos) en un contenedor de residuos biopeligrosos. Nunca se debe reencapuchar la aguja, sino activar el mecanismo de protección de la aguja de bioseguridad.
- Al finalizar la administración de la vacuna, retirar los guantes y volver a realizar la higiene de las manos.

9. Manipulación y conservación de vacunas ⁽¹²⁾

La incorrecta manipulación o conservación de una vacuna puede reducir o anular su potencia biológica, afectando la robustez de la respuesta inmunológica perseguida. La pérdida de la capacidad inmunizante es acumulativa, irreversible y se incrementa con el tiempo de exposición.

Las vacunas con mayor riesgo de afectación por el efecto de la exposición a la luz son: triple vírica, varicela, gripe, Hib, tuberculosis (BCG), meningococo C, hepatitis A, polio oral y polio inactivada.

Antes del acto vacunal debe comprobarse como mínimo:

- Neveras en perfecto estado de uso.
- Registro diario de temperaturas máximas y mínimas, dos veces al día (al comienzo y al final de la jornada diaria), comprobando que las vacunas se han mantenido entre +2 y +8 °C y que ni las vacunas ni los disolventes están congelados.

- Colocar en los estantes más fríos las vacunas más sensibles al calor, como varicela, triple vírica, gripe, polio oral, BCG y fiebre amarilla. En los estantes más alejados al frío, las vacunas de toxoides (tétanos y difteria), tos ferina, polio inactivada, hepatitis B, hepatitis A, neumocócica conjugada y polisacárida, Hib, VPH y todos los diluyentes o disolventes vacunales. En el estante inferior, colocar las botellas de agua y/o de suero fisiológico para mantener la temperatura en caso de avería o corte de suministro. No son sensibles a la congelación: triple vírica (liofilizado), varicela (liofilizado), polio oral.
- Las vacunas disponibles no estarán afectadas por medidas de cautela por incidentes previos de la cadena de frío.
- Las vacunas disponibles se encontrarán en sus envases, cartonajes, etiquetas y prospectos originales. Las vacunas se almacenarán según su frecuencia de uso y su fecha de caducidad.

10. Pacientes con alteraciones del sistema inmunitario ⁽¹³⁾

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.

Siempre que sea posible, las vacunas indicadas deberán administrarse

antes de iniciar la inmunosupresión. Todos los convivientes del paciente inmunocomprometido deben tener actualizado el calendario de vacunaciones.

Se considera inmunosupresión de alto nivel la que se produce en todas las siguientes circunstancias:

- Quimioterapia de inducción o consolidación del cáncer.
- Inmunodeficiencia combinada severa.
- Los 2 meses siguientes a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- La existencia de enfermedad injerto contra huésped.
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con un porcentaje de CD4 < 15 % o un número absoluto < 200/mm³.
- Dosis de prednisona (o dosis equivalente para el resto de fármacos corticoideos) ≥ 20 mg/día, en mayores de 10 kg de peso, durante 14 días o más.
- Tratamiento con inmunomoduladores biológicos, tales como inhibidores del TNF- α o rituximab.

Los tratamientos con inmunosupresores o con inmunomoduladores biológicos están asociados con un riesgo de reactivación de hepatitis B en portadores crónicos, un riesgo de reactivación del virus varicela zóster en personas con antecedentes de varicela y con cuadros graves de varicela en personas suscepti-

bles que se infecten durante el tratamiento.

Vacunas vivas atenuadas

Las vacunas vivas atenuadas deberán administrarse antes de las 4 semanas previas a la inmunosupresión y, en todo caso, evitarse en las 2 semanas anteriores a la misma.

Una vez establecida la inmunosupresión, las vacunas vivas atenuadas están, por lo general, contraindicadas y solo se pueden administrar pasados 3 meses del cese de la inmunosupresión (6 meses tras un tratamiento con adalimumab, certolizumab pegol, infliximab, rituximab o ustekinumab).

Vacunas inactivadas

Las vacunas inactivadas son seguras en inmunocomprometidos, pero se recomienda administrarlas, al menos, 2 semanas antes del inicio de la inmunosupresión para lograr una mejor inmunogenicidad. La respuesta a las vacunas inactivadas en estos pacientes es, con frecuencia, de menor intensidad y duración que en las personas inmunocompetentes, por lo que se debe, si es posible, verificar la respuesta mediante serología y valorar si es necesario administrar dosis de refuerzo cuando la función inmunológica mejore. Dada su falta de efectividad, no se recomienda administrarlas mientras el paciente esté recibiendo quimioterapia intensiva o en personas que hayan sido tratadas con anticuerpos anti-B, como el rituximab, en los 6 meses previos.

Retos en la vacunación de los adultos mayores de 60 años

España sigue su proceso de envejecimiento progresivo con la inversión de su pirámide poblacional. Según los datos del Padrón Continuo del Instituto Nacional de Estadística (INE) a 1 de enero de 2016 había 8.657.705 personas mayores (≥ 65 años), un 18,4 % sobre el total de la población. Según la proyección del INE, en 2066 habrá más de 14 millones de personas mayores (34,6 % del total de la población, que alcanzará 41.068.643 habitantes) y la proporción de octogenarios que ahora representan el 6 % de toda la población, seguirá creciendo.

Un envejecimiento satisfactorio es aquel que consigue mantener una situación funcional y calidad de vida buenas a pesar de cumplir años. A medida que envejecemos se incrementa la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas. El aumento, con la edad, de la frecuencia y severidad de dichas enfermedades representa un reto de considerables dimensiones para los Servicios de Salud Pública y son un motivo para no conseguir un envejecimiento saludable. No olvidemos que aproximadamente la mitad de las personas que sufren un deterioro funcional durante un ingreso hospitalario no recuperarán su función, a pesar de haber resuelto la patología aguda infecciosa. Por lo tanto, las enfermedades infecciosas (por ejemplo, una neumonía o una

gripe) pueden acelerar el declinar de la situación funcional. Estos pacientes presentan un mal balance entre la inflamación y los procesos antiinflamatorios, lo que contribuye al estado de prefragilidad y fragilidad. Algunas de estas enfermedades son inmunoprevenibles y, por lo tanto, la vacunación juega un papel importante en esta población.

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. Hasta hace poco, el objetivo de la mayoría de las vacunas ha sido la edad pediátrica, donde la cobertura supera el 90 % en muchos países desarrollados y su desarrollo está fuertemente apoyado por estructuras públicas. Todavía hoy, y con la excepción de la vacunación antigripal, existe 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. Aunque se han conseguido avances en la cuota de inmunización de pacientes por encima de 65 años, el porcentaje final sigue siendo inaceptablemente bajo.

La principal causa de la mayor tasa de infección en el anciano se debe

al envejecimiento del propio sistema inmunitario que se desarrolla en forma de curva J inversa, alcanzando su máximo a los 50 años, para después comenzar a disminuir.

La inmunosenescencia es una de las principales razones por las que se explica que las infecciones sean más frecuentes en personas de edad avanzada ⁽¹³⁾. 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 ⁽¹⁴⁾. 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 (disminución en la activación y proliferación celular, disminución del número de células T vírgenes); 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 (se invierte la relación entre células CD4 y CD8) 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 (pérdida de células T CD28) en los linfocitos T de memoria ⁽¹⁵⁾.

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 (IL-7), 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 prevención 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 ⁽¹⁶⁾. La National Foundation for Infectious Diseases (NFID) estima que la gripe causa la muerte de 3.000-49.000 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 ⁽¹⁷⁾. En Europa, se estima que unas 40.000 personas fallecen cada año prematuramente por gripe ⁽¹⁸⁾. Existen patrones epidemiológicos que asocian el exceso de mortalidad sobre lo esperado en mayores de 65 años con el periodo de máxima actividad gripal ⁽¹⁹⁾.

En España, los datos publicados por el Ministerio de Sanidad indican que –a nivel estatal– las coberturas vacunales infantiles superan el 90 %. La revacunación frente a Td en adolescentes es razonablemente elevada (83,2 %) y la vacunación frente al VPH en niñas de 11-14 años de edad alcanzó el 79,2 % en 2015. Sin embargo, en personas de 65 o más años, la vacunación antigripal se estanca en la temporada 2015-2016 en el 56,1 %, una cifra similar a la de la anterior campaña (56,2 %), que confirma la tendencia descendente desde la temporada 2009-2010, donde se alcanzó un 65,7 % de cobertura y lejos de la temporada 2005-2006, donde se alcanzó un 70,1 % ^(20, 21).

En el informe de calidad del Sistema Nacional de Salud (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 ⁽²¹⁾.

En Castilla y León existe un programa de inmunización frente al herpes zóster que en pacientes de 60-69 años ha alcanzado coberturas vacunales muy bajas.

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 2015-2016 ⁽²²⁾:

- La cobertura en personas que cumplen 60 años, es decir, nacidos durante 1955, es de un 12,80 %. Se han administrado 1.725 dosis en

los nacidos durante el año 1955. No es fácil el cálculo de coberturas en mayores de 60 años, puesto que la recomendación de vacunarse ya se había producido en temporadas anteriores, pero la comparación en la cohorte que se incorpora a la vacunación sigue otorgando un margen de mejora del 5,7 % respecto a los que se vacunan de gripe, y de un 87,20 % respecto al total de la población.

- La cobertura en el grupo de edad que se incorpora a la vacunación permanece estable respecto al año anterior, del 12,8 al 13,6 %.
- El 83,4 % (13.724) de las dosis de vacuna antineumocócica ha sido administrado a población de 60 años o más, mientras que el restante 16,6 % (2.739) ha sido administrado a personas menores de 60 años pertenecientes a otros grupos de riesgo.

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 2015 fue del 62,1 % ⁽²³⁾. En mayo de 2016, la Comunidad de Madrid ha incluido la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el calendario sistemático de vacunación del adulto, recomendando su administración a los 60 años de edad, independientemente

de la pertenencia o no del paciente a un grupo de riesgo.

En España, el estudio de investigación auspiciado por SEGG denominado “Neumometro”, con una metodología de encuesta telefónica en nueve oleadas entre el 8 de octubre y el 14 de diciembre de 2012 a una muestra de 6.600 personas mayores de 18 años, proporcionaba unos resultados desalentadores, con una cobertura del 3,4 % en el conjunto de España.

En los EE.UU., datos analizados de la Encuesta Nacional de Salud del año 2016 (enero-septiembre) señalan que la cobertura de vacuna anti-neumocócica en mayores de 65 años fue del 67,3 % (IC_{95%}: 63,6-69), superior al 63,5 % de 2015 y manteniendo el incremento progresivo desde 1997 (42,4 %), entendiendo como cobertura las personas de esa edad o mayores que hubiesen recibido 1 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 ⁽²⁴⁾.

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 médico 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 ⁽²⁵⁾. 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) ⁽²⁰⁾, 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 % ⁽²⁶⁾.

Con el objetivo de abordar la importancia de la vacunación en pacientes con determinadas enfermedades crónicas, así como la adaptación de

los calendarios a estos pacientes, la Alianza General de Pacientes, a través de un Grupo de Trabajo, publicó en septiembre de 2015 un informe sobre la vacunación en el adulto y en el paciente crónico que puede consultarse en www.alianzadepacientes.org.

Recomendaciones de vacunación de los adultos mayores de 60 años en razón de la edad

El Grupo de Vacunas de la SEGG recomienda la vacunación sistemática de todos los adultos mayores de 60 años con la vacuna: antigri-

pal, antineumocócica y antidiftérica, antitetánica y anti-tos ferina (vacunas Td/dTpa, tipo adulto) (tabla 1).

TABLA 1 RECOMENDACIONES GENERALES DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS > 60 AÑOS (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).
Herpes zóster	1 dosis (vacuna viva atenuada).

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 ⁽²⁷⁾, que son, en realidad, las encargadas de la mayor parte de los síntomas gripales sistémicos (fiebre, 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 ⁽²⁸⁾. 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 ⁽²⁸⁾.

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⁽²⁹⁾.

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 enfermedad 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⁽³⁰⁾. 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 car-

diaca congestiva (31, 32). 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 (33).

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 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.

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.

La OMS estima que, cada año, entre un 5 y un 15 % de la población del hemisferio norte contrae la gripe. 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 temporada de gripe 2015-2016 (34) se desarrolló en España como una epidemia gripal tardía, que tuvo un máximo de actividad a finales de febrero y una finalización en la última semana de marzo, la más prolongada en el tiempo, junto con la temporada 2005-2006, desde el inicio de la vigilancia centinela. Cabe señalar que, desde la pandemia de gripe de 2009, parece observarse una tendencia hacia el retraso del inicio de las temporadas de gripe. Así, después de la pandemia se alcanzó el pico de actividad gripal en febrero en cuatro de seis temporadas de gripe (66 %), mientras que en las seis temporadas prepandémicas previas solo se alcanzó la máxima actividad gripal en febrero en dos de ellas (33 %).

La duración de la temporada (11 semanas), aun siendo la mayor desde

la pandemia, se situó en el rango de las últimas 10 temporadas de gripe previas (rango: 7-12 semanas).

La actividad gripal ha estado asociada a una circulación previa de virus A (H1N1) hasta 2 semanas después del pico, en el que el patrón de circulación viral cambió a un predominio de virus de la gripe B. Este mismo patrón se observó en la región europea de la OMS, en la que se señaló un predominio inicial de A (H1N1) en la mayoría de los países de la región para cambiar a circulación predominante de virus B desde la semana 9/2016. La epidemia gripal 2015-2016 tuvo las mismas características en Canadá y EE.UU.

A nivel nacional, se ha observado un nivel bajo de intensidad de actividad gripal, más bajo que en las temporadas previas posteriores a la pandemia. Sin embargo, como la incidencia gripal se ha mantenido por encima del umbral basal durante 11 semanas, la tasa de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad (2.004 casos/100.000 habitantes) se sitúa en el rango de temporadas previas, similar a las temporadas 2010-2011/2012-2013, mayor que la 2013-2014 y menor que la temporada previa 2014-2015.

Por grupos de edad, las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se observaron en el grupo de 0-4 años, seguidas del grupo de 5-14. De hecho, las registradas en los menores de 5 años son las más altas en este grupo de edad desde la pandemia. En cambio, las tasas de incidencia acumulada de gripe en los

mayores de 64 años fueron inferiores a la temporada pasada, cuando predominó A (H3N2).

La actividad gripal en la temporada 2015-2016 ha dado lugar a una onda epidémica atípica, con una meseta de incidencia de gripe estable desde la semana 4/2016 hasta la semana 12/2016. Esta evolución podría estar relacionada con una acentuada heterogeneidad geográfica en el desarrollo de la actividad gripal a lo largo de la temporada: se ha observado un pico temprano y circulación predominante de A (H1N1) en redes principalmente del norte de España, y una onda epidémica más tardía en las redes fundamentalmente del noreste y este peninsular y Baleares, con circulación predominante de virus B. Un estudio realizado al final del periodo epidémico de esta temporada reveló un patrón de difusión geográfica norte-sur de la onda epidémica gripal, coincidiendo con lo observado en la temporada 2010-2011 en España y en varias temporadas gripales previas en Europa.

Por otra parte, la evolución de la incidencia de gripe por grupos de edad muestra que en el grupo de 5-14 años se alcanzó el pico epidémico entre 3 y 5 semanas más tarde que en el resto de grupos de edad, lo que evidencia una mayor persistencia de la actividad gripal en niños de edad escolar, como corresponde a una circulación mayoritaria de virus B en la segunda parte de la onda epidémica y que persistió hasta el final de la temporada.

En la temporada 2015-2016, además de heterogeneidad geográfica en el

patrón de circulación viral y la presentación en el tiempo de la onda epidémica, se observaron también diferencias notables en el porcentaje de positividad por redes. Si bien a nivel nacional se mantuvo por encima del 40 % durante 15 semanas seguidas, esta intensidad de circulación viral se señaló durante 13-14 semanas en redes como Navarra, País Vasco y Baleares, mientras que en Extremadura, Castilla León y Castilla-La Mancha persistió esta positividad durante 5-8 semanas.

En cuanto a la vigilancia de brotes, el número notificado fue menor que otras temporadas (12 brotes esta temporada vs. 15 y 19 en las temporadas 2013-2014 y 2014-2015, respectivamente). El 92 % de los brotes se asoció a virus tipo A [siete A (H1N1), 3 ANS y uno A (H3N2)], todos ellos en centros sanitarios, geriátricos o instituciones de larga estancia. El duodécimo brote registrado, asociado a virus tipo B, tuvo lugar en un colegio. La escasa circulación de A (H3N2) durante esta temporada, mucho menor que en las dos previas, puede explicar el menor número de brotes notificados desde centros geriátricos, que a su vez explica el menor número total de brotes.

La presentación en el tiempo de los casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG) notificados durante esta temporada coincidió con la onda estacional de gripe en España. En dicho periodo se notificaron el 90 % de los casos registrados. Aun cuando el grupo mayoritario de hospitalizados esta temporada fue el de mayores de 64 años (40 %), este

porcentaje es menor que la temporada pasada (60 %), en consonancia con los virus responsables de la gran mayoría de los ingresos en cada una de ellas, A (H1N1) y A (H3N2), respectivamente.

En la temporada 2015-2016, el 33 % de los CGHCG notificados se ha acumulado en el grupo de adultos jóvenes (45-64 años) y un 14 % en el grupo de 15 a 44 años, una situación que se ha repetido en las epidemias gripales con predominio de virus A (H1N1). Cifras similares se observan en Europa, donde el 40 % de los casos hospitalizados confirmados estaban entre los 15 y los 64 años. Dada la menor afectación de CGHCG en > 64 años esta temporada respecto a la previa, el porcentaje de pacientes que presentaba factores de riesgo de complicaciones de gripe fue menor (75 % vs. 88 %).

Desde que se inició la vigilancia de CGHCG durante la pandemia de 2009, esta ha sido la temporada de gripe con mayores tasas globales acumuladas de hospitalización. El hecho de que las tasas sean más altas en todos los grupos de edad, así como la tendencia ascendente que se observa desde la puesta en marcha del sistema (principalmente en las últimas tres temporadas), hacen pensar que, en gran medida, el mayor número de casos notificados es consecuencia de la consolidación del sistema de vigilancia. De hecho, cuando se analiza el patrón de gravedad según indicadores clásicos, se observa que la letalidad entre los CGHCG se sitúa en el rango de lo observado en las temporadas previas

de predominio de A (H1N1) (2010-2011 y 2013-2014) e inferior a la de la temporada pasada 2014-2015, con predominio de A (H3N2) y un mayor impacto en la mortalidad de personas mayores de 64 años. Además, no se observan diferencias significativas en el porcentaje de ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), ni en la letalidad en los CGHCG ingresados en ellas, en la temporada 2015-2016 con respecto a las previas temporadas pospandémicas.

Sin embargo, un hecho diferencial de la temporada 2015-2016 es que durante la epidemia gripal se identificaron excesos de mortalidad por todas las causas en adultos jóvenes (15-64 años), tanto por el Sistema de Monitorización de la Mortalidad Diaria (MOMO), entre las semanas 9 y 14/2016, como por la red europea EuroMOMO, en varias semanas no consecutivas del 2016. Excesos similares se han informado en varios países europeos, coincidiendo con la epidemia gripal, si bien otros factores podrían considerarse como posibles causas de esta sobremortalidad. El nivel de exceso de mortalidad por todas las causas observado esta temporada en Europa fue similar al de la temporada 2012-2013 e inferior al de la temporada pasada, cuando afectó principalmente a los mayores de 64 años. Esto sugiere que, si bien en la temporada 2015-2016 los indicadores de gravedad de la infección gripal son similares a los de temporadas previas, la gripe podría haber contribuido a un mayor impacto en la mortalidad de la población española de adultos jóvenes (15-64 años)

durante algunas semanas de la epidemia gripal del pasado invierno. Por otra parte, también en la temporada 2015-2016 se estimaron las mayores tasas de hospitalización en menores de 5 años, un hecho en consonancia con la mayor afectación por gripe leve de niños de esta edad en las consultas centinela de Atención Primaria.

Los resultados de la efectividad vacunal antigripal 2015-2016 señalan una protección moderada de la vacuna en adultos jóvenes con gripe leve que acuden a las consultas de Atención Primaria. Así mismo, la efectividad frente a hospitalización con infección confirmada grave de gripe señala valores moderados en pacientes mayores de 64 años. Estos resultados están en consonancia con estudios previos en nuestro entorno que señalan que la vacuna antigripal podría prevenir la hospitalización por gripe en población de riesgo. El hecho de que durante la temporada 2015-2016 más de la mitad de los CGHCG notificados en vigilancia susceptible de ser vacunados no hubiesen recibido la vacuna antigripal de la temporada sigue reforzando la importancia de las recomendaciones oficiales de vacunación antigripal. Es necesario subrayar que una efectividad moderada de la vacuna antigripal para prevenir la infección confirmada de gripe puede tener un elevado impacto en salud pública, en términos de reducción de hospitalizaciones y de mortalidad atribuible a gripe en personas con riesgo de complicaciones por gripe.

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⁽³⁵⁾. 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 (ver cuadro en página siguiente).

Entre septiembre de 2016 y febrero de 2017, la actividad gripal notificada en África, América, Asia, Europa y Oceanía, en general, fue mayor comparada

con el mismo periodo de la temporada pasada. En el hemisferio sur, la actividad fue baja en la mayoría de los países. Sin embargo, Sudáfrica continuó notificando brotes durante el mes de septiembre y Australia durante septiembre y octubre. En el hemisferio norte, la actividad gripal comenzó en Asia y Europa en octubre-noviembre y se incrementó en la mayoría de los países ya en diciembre.

El virus A (H3N2) fue el dominante en la mayoría de los países, con niveles bajos de A (H1N1) y virus tipo B también circulando entre septiembre de 2016 y febrero de 2017.

La mayoría de los virus A (H3N2) identificados recientemente estaban antigénicamente relacionados con el virus vacunal 3C.2a A/Hong Kong/4801/2014. Los virus A (H3N2) dentro del grupo genético 3C.2a presentan una considerable diversidad genética, aunque conservan similitud antigénica. La mayoría de los virus identificados recientemente pertenecían al subgrupo genético 3C.2a1.

En cuanto a los virus A (H1N1), eran antigénicamente similares a A/California/7/2009 y A/Michigan/45/2015.

Ambos linajes del virus B han cocirculado con un nivel similar. La mayoría de los virus del linaje Victoria estaban antigénicamente y genéticamente relacionados con los virus B/Brisbane/60/2008 y B/Texas/2/2013. A su vez, los virus del linaje Yamagata más recientes estaban antigénicamente y genéticamente relacionados con B/Phuket/3073/2013.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó el 2-3-2017 las **Recomendaciones para la composición de la vacuna antigripal trivalente**, que será utilizada en la temporada 2017-2018, invierno en el hemisferio norte, y que incluye los siguientes componentes:

Vacunas trivalentes:

- Una cepa similar a A/Michigan/45/2015 (H1N1).
- Una cepa similar a A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2).
- Una cepa similar a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria).

Vacunas tetravalentes:

Incluirán, además, una cepa similar a B/Phuket/3073/2013 (linaje de Yamagata).

A través del siguiente enlace se puede acceder al documento completo publicado por la OMS: World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017- 2018 northern hemisphere influenza season. Geneva: WHO. 2 March 2017. Available from: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201703_recommendation.pdf?ua=1.

Desde 2004 se hizo evidente la dificultad de predecir la dominancia de uno de los dos linajes existentes de virus B (Yamagata y Victoria) que aparecieron a finales de los 80. La diferencia antigénica es tal que la inmunización frente a una cepa de uno de

los dos linajes no produce suficiente respuesta cruzada frente al otro y su deriva antigénica es distinta. Además, la prevalencia de estos dos linajes varía anualmente de una región geográfica a otra y hay años que circulan los dos linajes en la misma estación gripal.

Estos factores hacen que algunos años la cepa estacional B dominante no coincida con la incluida en la vacuna. Dicho fenómeno se conoce como discordancia o *mismatch* antigénico y es el principal responsable de la disminución de eficacia de la vacuna (del 86 al 31 %).

Desde octubre de 2014 está disponible en España una vacuna cuadrivalente de virus fraccionados e inactivados (Fluarix Tetra® de GSK) que ya había sido autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) en diciembre de 2012.

Existen tres importantes beneficios en la utilización de una vacuna cuadrivalente frente a la gripe ⁽³⁶⁾:

a) Mejora de la prevención de la gripe al evitar la falta de concordancia del virus B (al obtenerse una protección inmunológica frente al segundo linaje de la gripe B), especialmente en aquellas temporadas en las que este tipo de gripe predomina en la población general. En aquellas temporadas en las que la circulación de cepas B sea escasa, la vacuna cuadrivalente actuaría preparando al sistema inmunológico para hacer frente a la posible aparición de los nuevos linajes en la siguiente temporada gripal.

- b) Incremento de la confianza y la aceptabilidad de la vacuna antigripal entre la población general: al utilizar la vacuna trivalente y producirse discordancia antigénica, parte de la población vacunada puede infectarse por esta cepa y percibir la escasa eficacia de la vacuna administrada, disminuyendo la percepción global del valor epidemiológico de su utilización.
- c) En comparación con la vacuna trivalente, la vacuna cuadrivalente es una intervención coste-efectiva (ahorro en los costes de asistencia y hospitalización de los pacientes no protegidos por la vacuna trivalente) como lo demuestran diferentes estudios ⁽³⁷⁾. En uno de ellos, realizado en España, la razón coste-efectividad incremental (ICER) fue de 8.748 €/año de vida ajustado por calidad (AVAC) ⁽³⁸⁾.

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.

TABLA 2		VACUNAS FRENTE A LA GRIPE (ADULTOS) COMERCIALIZADAS* EN ESPAÑA	
Tipo de vacuna	Nombre comercial y compañía	Edad autorizada	Vía de administración
Virus fraccionados	<ul style="list-style-type: none"> • Mutagrip® (Sanofi Pasteur MSD) • Vaxigrip® (Sanofi Pasteur MSD) 	≥ 6 meses	Intramuscular o subcutánea profunda
Virus fraccionados e inactivados Tetravalente	• Fluarix Tetra® (GSK)	≥ 3 años	Intramuscular
Ag superficie	<ul style="list-style-type: none"> • Chiroflu® (Seqirus S.r.l.) • Influvac® (Bgp Products) 	≥ 6 meses	Intramuscular o subcutánea profunda
Ag superficie	• Optaflu® (Novartis)	≥ 18 años	Intramuscular
Ag superficie + adyuvante MF59C	• Chiomas® (Seqirus S.r.l.)	≥ 65 años	Intramuscular
Virus fraccionados vía intradérmica	• Intanza® 15 µg (Sanofi Pasteur MSD)	> 60 años	Intradérmica
Virus vivos atenuados Tetravalente	• Fluenz Tetra® (Medimmune LLC)	2-17 años	Intranasal

*Agencia Española del Medicamento. Abril de 2017.

Se recomienda la administración anual de 1 dosis de vacuna antigripal, durante la campaña de vacunación o en cualquier momento posterior, si no se ha podido practicar la vacunación en las fechas previstas. El retraso en alcanzar el pico epidémico puede justificar prolongar la campaña de vacunación o utilizar aquellas vacunas que proporcionen una respuesta inmunológica más robusta.

Efectividad vacunal

La efectividad vacunal (EV) de la vacuna antigripal tiene una alta variabilidad en función de aspectos rela-

cionados con la vacuna (similitud entre las cepas vacunales y las circulantes salvajes, el tipo de vacuna atenuada o inactivada, la presencia de adyuvantes o la vía de administración). Además, existen también tres aspectos fundamentales no directamente relacionados con la vacuna en sí: el virus (su transmisibilidad, su virulencia, su comportamiento epidemiológico), el individuo (edad, comorbilidad, riesgo de exposición) y el objetivo de prevención perseguido (diagnóstico confirmado, enfermedad clínica, complicaciones o fallecimientos). La EV global, con independencia de los factores expuestos anteriormente, se estima en el 65 % (39).

La EV de las vacunas inactivadas en adultos sanos, con edades entre 16-18 y 59-65 años, oscila en función de la existencia de mismatch en la temporada. La EV para prevenir gripe confirmada por laboratorio fue del 62-75 % en temporadas con buena concordancia entre cepas vacunales y circulantes e inferior (50-51 %) en temporadas con discrepancias.

En los mayores de 65 años, la EV es inferior que en edades más jóvenes ⁽⁴⁰⁾. El rango de valores de la EV en diferentes estudios presenta gran variabilidad, según el objetivo de prevención que se persiga medir en el estudio. Se estima que la EV real es superior al 60 %. Para facilitar la medición del resultado (padecer la gripe) que se persigue prevenir, se utilizan aproximaciones que introducen, en mayor o menor medida, un sesgo de información (que disminuye la estimación de la EV y aumenta la probabilidad de no encontrar un efecto beneficioso de la vacunación aun cuando este sí existe). A pesar de esta dilución del efecto que dificulta encontrar beneficios de la vacunación para prevenir complicaciones, cuando se analizan casos hospitalizados de gripe, el hecho de estar vacunado es un signo independiente de buen pronóstico, con una EV del 58 % para prevenir la gravedad en los hospitalizados (ingreso en UCI o muerte). En el grupo de mayores de 65 años, la EV para prevenir la gravedad es aún mayor, del 85 % ⁽⁴¹⁾.

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.

El porcentaje de población protegida tras la vacunación anual disminuye con el tiempo, por lo que se recomienda la vacunación anual incluso en los supuestos en que la formulación de los virus que componen la vacuna sea igual a la del año anterior.

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 ⁽⁴²⁾.
- Incluir adyuvantes en la formulación de las vacunas.
- Utilizar la vía intradérmica.

Las vacunas adyuvadas surgen para incrementar la respuesta inmune tras la vacunación de gripe, incorporando al antígeno gripal una sustancia que incrementa la respuesta inmunitaria. El más experimentado y de seguridad probada en vacunas de gripe es el MF59. El MF59 contiene también dos surfactantes no iónicos, Tween 80 y Span 85, que sirven para estabilizar de manera óptima las gotas de la emulsión del MF59. Este adyuvante induce la secreción de citocinas, aumentando el reclutamiento de células inmunitarias en el lugar de inyección, lo cual permite una mayor captación del antígeno por los monocitos en el sitio

de inyección y finalmente su diferenciación hacia células dendríticas, que constituyen el tipo celular de referencia para el cebado de los linfocitos T sin activación previa. La vacuna adyuvada induce una respuesta inmune de larga duración de las células de memoria, niveles elevados de anticuerpos protectores y un mayor grado de reactividad cruzada ⁽⁴¹⁾.

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 ⁽⁴³⁾.

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. Esta formulación permite tener vacunas que imitan la estructura y disposición de las de virus enteros sin el componente reactógeno de las proteínas internas del virus, pero simulando viriones completos que modifican la vía de procesamiento del antígeno, lo cual se traduce en una inmunogenicidad reforzada ⁽⁴¹⁾.

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. Esta vía permite que el antígeno vacunal entre en contacto directo con las células dendríticas de la piel y las de Langerhans, lo que se traduce en una inmunogenicidad

reforzada, ya que son responsables del procesamiento y presentación del Ag al sistema inmune. La vacunación por vía intradérmica se consigue gracias a una microaguja de 1,5 mm. Se administran 15 µg de antígeno HA 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.

Con la vacunación intradérmica se observa una reactividad diferente a la de la administración clásica subcutánea o intramuscular, con mayor proporción de reacciones eritematosas mayores de 5 cm de diámetro durante más de 3 días y fiebre mayor de 24 h (0,2 % vs. 0 % y 1,5 % vs. 0 %, respectivamente).

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 % ⁽⁴⁴⁾. 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 %) (45). 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. Cada año se distribuyen más de 300 millones de dosis, y los efectos adversos graves son extremadamente raros. Pueden producirse episodios febriles, mialgia o malestar. Los acontecimientos adversos graves son excepcionales.

En un metaanálisis que evalúa 64 ensayos clínicos, con más de 20.000 adultos vacunados con vacunas antigripales adyuvadas con MF59, se ha observado que estas presentan una mayor tasa de reacciones locales y sistémicas que las vacunas no adyuvadas en los 3 días siguientes a la administración de la vacuna. No se ha observado ningún incremento de enfermedades autoinmunes asociadas, ni se han relacionado con aconte-

cimientos adversos graves, por lo que se considera que presentan un buen perfil de seguridad.

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. En estos pacientes se utilizarán vacunas de cultivos celulares. No está recomendado administrar vacuna antigripal en personas con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré (dentro de las 6 semanas siguientes a la administración de 1 dosis previa de vacuna antigripal), 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, 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 (la 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 en 2014 sus recomendaciones en materia de vacunaciones sistemáticas del adulto ⁽⁴⁶⁾, en las que se recomienda el adelanto progresivo de la edad de vacunación sistemática, comenzando por el grupo de edad de 60-64 años, para llegar en unos años a vacunar a todos los adultos de 50-64 años (quienes presentan una prevalencia de enfermedades crónicas de base del 40 %), además de los ≥ 65 años. Son ya varias las comunidades autónomas que han implantado la vacunación sistemática a partir de los 60 años.

A pesar de que existen variaciones importantes entre las diferentes comunidades autónomas españolas con políticas vacunales propias, España es uno de los países de Europa con coberturas de vacunación gripal más elevadas en los mayores, solo por detrás de Holanda y Reino Unido, y en niveles similares a Irlanda, Italia y Francia ⁽⁴¹⁾.

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.

Vacunación antigripal: recomendaciones 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 SEGG puso en marcha una campaña de sensibilización provacunación 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 ⁽²⁶⁾.

Igualmente importante es el adecuado registro (individual y poblacional) de las dosis de vacuna administradas tanto en hospitales o Centros de Atención Primaria como en residencias y otros centros de mayores, lo que permitiría un correcto cálculo de la cobertura vacunal alcanzada cada temporada.

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

TABLA 3 ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL PARA MEJORAR LA COBERTURA VACUNAL

Lugar/Grupo	Estrategia
Centros sanitarios	<ul style="list-style-type: none"> • Vacunación oportunista: ofrecimiento de la vacuna a la población de riesgo que entre en contacto con Atención Primaria antes de la temporada gripal. • Informar y sensibilizar a la población diana sobre la necesidad de vacunarse: <ul style="list-style-type: none"> – Comunicación por parte de sociedades científicas, colegios de médicos y de enfermería y organizaciones de pacientes. – Divulgación de la campaña en medios de comunicación (radio, periódico), carteles, hojas informativas desde el área de cita previa y consultas, uso de nuevas tecnologías. – Educación sanitaria individualizada de la población desde las consultas médicas y de enfermería para vencer las barreras, miedos y falsas concepciones sobre la vacunación. • Realización de recordatorios postales (carta personalizada) o telefónicos/SMS a la población de riesgo mediante informatización de los sistemas de información y registro. • Recaptación de aquellos pacientes que no acuden a las citas de vacunación. • Mejorar la accesibilidad a los puntos de vacunación: <ul style="list-style-type: none"> – Planificar programas de vacunación en lugares no tradicionales. – Flexibilidad de horarios y citas y eliminación de barreras burocráticas.
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"> • Administración de la vacuna en el domicilio de la población de riesgo. • Indicación de vacunación a los cuidadores y convivientes de estos pacientes.
Centros proveedores de servicios a población de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • 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).
Personal sanitario	<ul style="list-style-type: none"> • Ofrecimiento de la vacunación en su puesto de trabajo (búsqueda activa). • Realización de campañas de educación del personal sanitario acerca de los beneficios de la vacuna sobre su salud y la de los pacientes.

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 (47-49). A pesar del aumento creciente de las resistencias del germen a los antibióticos (50), principalmente a la penicilina, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro todavía es efectivo en la mayoría de los casos. No obstante, la letalidad en las personas mayores con enfermedad neumocócica invasora es elevada (entre el 30 y el 40 %), pudiendo alcanzar el 60 % en ancianos. La mayor parte de las muertes se producen a pesar del tratamiento adecuado (50, 51).

La llamada enfermedad neumocócica invasora (ENI) agrupa a un conjunto de síndromes que constituyen las formas más graves de la infección neumocócica: bacteriemia, asociada o no 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 a 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 (51).

Los factores que incrementan el riesgo de padecimiento de ENI inclu-

yen la inmunodepresión e infección por VIH, asplenia funcional o anatómica, enfermedad crónica hepática o renal, insuficiencia cardiaca, enfermedad crónica pulmonar, hábito tabáquico y neoplasias, entre otras. Los pacientes asplénicos presentan entre 12 y 25 veces mayor riesgo de desarrollar ENI que la población general.

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 patogénicos, 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. Son antigénicos, es decir, inductores de la producción de anticuerpos específicos, y son el fundamento para la clasificación de los neumococos en diferentes serotipos. Se identifican 93 serotipos, aunque tan solo entre 15 y 20 de ellos causan la mayoría de las enfermedades

neumocócicas a nivel mundial ^(52, 53). 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.

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. La prevalencia de portadores puede llegar hasta el 60 % en niños en edad preescolar y hasta el 29 % de los adultos jóvenes. 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 ^(54, 55).

El neumococo se transmite de persona a persona por la inhalación de gotitas de *Pflügge*. Existe una elevada correspondencia entre los serotipos causantes de infección y los aislados en portadores sanos. Otros factores, como el hacinamiento, la climatología y las infecciones del tracto respiratorio, pueden favorecer su transmisión. El periodo de transmisibilidad se prolonga hasta 24 horas tras la instauración de un tratamiento antibiótico eficaz ⁽⁵²⁾.

Resistencia antibiótica del *S. pneumoniae*

La resistencia del neumococo a la penicilina se ha notificado en todas

las regiones de la OMS, superando en algunos informes el 50 % de las cepas aisladas, si bien la magnitud del problema y su impacto real no están claros debido a la limitada comparabilidad entre los laboratorios, que utilizan diferentes puntos de corte para determinar la susceptibilidad al antibiótico ⁽⁵⁶⁾.

En 2015, como en años previos, los sistemas de vigilancia muestran una amplia variabilidad en el porcentaje de cepas de neumococo resistentes a penicilina y macrólidos en los diferentes países de la región europea (desde el 0,6 % en Bélgica hasta el 39 % en Rumania, en el caso de la penicilina), aunque, por la razón antes mencionada, los datos podrían no ser comparables. Como consecuencia, no se ha podido establecer un porcentaje medio ponderado de cepas de *S. pneumoniae* resistente en Europa ⁽⁵⁷⁾.

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) relacionados con el consumo de betalactámicos y macrólidos en las décadas de los 80 y 90. Según datos del Centro Nacional de Microbiología, en el 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 ⁽⁵⁸⁾.

Con la comercialización de la vacuna conjugada frente a siete serotipos (VNC 7v) en España, se fue produ-

ciendo en paralelo un descenso de las cepas causantes de ENI resistentes a la penicilina en todos los grupos de edad, desde el 36,1 % en el periodo anterior a la VNC 7v (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 7v, ya que cuatro serotipos incluidos en la vacuna y resistentes a la penicilina descienden de forma significativa: el serotipo 6B desciende 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 7v, fue similar en ambos periodos (29,6 frente a 26,4 %).

A partir de 2008, la resistencia a la penicilina se ha mantenido en torno al 20 %, aumentando ligeramente y alcanzando el 30,1 % (IC_{95%}: 26-34) en 2013. Este ascenso se relaciona con el aumento de algunos serotipos resistentes no incluidos en la VNC 7v, fundamentalmente el 19A, incluido en la vacuna conjugada frente a 13 serotipos (VNC 13v). En 2015, el porcentaje de resistencia se sitúa en el 23,5 % (IC_{95%}: 23-31) ⁽⁵⁷⁾.

Un estudio realizado en Cataluña entre 2010 y 2013 describe porcentajes de resistencia antibiótica entre los neumococos productores de ENI del 19,2 % para penicilina y del 23,6 % para eritromicina, así como el aislamiento de tres cepas del serotipo 19A con una concentración mínima inhibitoria (CMI) para cefotaxima de 4 µg/ml. No se detectaron cepas resistentes a vancomicina ⁽⁵⁹⁾.

En la Comunidad de Madrid, la proporción de casos debidos a cepas con sensibilidad reducida a penicilina notificados en 2014 fue del 27,2 % y a eritromicina del 21,2 % ⁽⁶⁰⁾.

Magnitud de la enfermedad neumocócica invasora

Las infecciones neumocócicas son una importante causa de morbi-mortalidad en el mundo. Según la OMS, la enfermedad neumocócica se encuentra entre las 10 principales causas de muerte y constituye la primera causa de muerte prevenible mediante vacunación en todas las edades.

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 (80 % de los casos) en adultos. Se estima que la incidencia anual en mayores de 65 años puede situarse en 300 casos por 100.000 habitantes ⁽⁶¹⁾. La neumonía como forma clínica aislada no puede considerarse ENI, si bien un 25-30 % de los pacientes con neumonía neumocócica presentan bacteriemia por este microorganismo. Hasta un 50 % de las NAC podrían estar causadas por neumococo. La neumonía neumocócica es también una complicación frecuente de la gripe ⁽⁶²⁾.

En EE.UU. se producen anualmente unas 400.000 hospitalizaciones por neumonía neumocócica. Este ger-

men es responsable de hasta el 36 % de las NAC en adultos y de cerca del 50 % de las neumonías nosocomiales. La letalidad en los casos de neumonía por neumococo se sitúa en el 5-7 %, pudiendo ser muy superior en pacientes ancianos. Otras complicaciones de la neumonía neumocócica son la aparición de empiema, pericarditis, obstrucción bronquial y absceso pulmonar ⁽⁶³⁾.

Los niños menores de 2 años son los que presentan una incidencia más elevada de ENI, seguidos de los adultos mayores de 64 años. Aunque la ENI es más frecuente en niños, su letalidad en ancianos es superior. La letalidad de la ENI se estima en un 15-20 % en adultos jóvenes y en un 30-40 % en personas mayores. En EE.UU. se diagnostican anualmente 40.000 casos de ENI, de los cuales 13.500 se producen en pacientes por encima de los 65 años ⁽⁶⁴⁾. Anualmente, 4.500 muertes asociadas a ENI se producen en mayores de 50 años.

La forma clínica más frecuente de la enfermedad neumocócica invasora es bacteriemia, que puede suponer hasta el 70 % de todas las ENI ⁽⁶⁵⁾. La letalidad global de la bacteriemia por neumococo se sitúa en torno al 20 %, pudiendo alcanzar el 60 % en pacientes ancianos ⁽⁶⁶⁾. Entre el 70-90 % de los casos de bacteriemia neumocócica se asocian a neumonía, y un 5 a 10 % a meningitis; con menos frecuencia se asocian a sinusitis, artritis, peritonitis o endocarditis ⁽⁴⁸⁾.

El neumococo causa más del 50 % de todos los casos de meningitis bacte-

riana. Anualmente se producen entre 3.000 y 6.000 casos de meningitis neumocócica en los EE.UU., con una letalidad del 30 %, que puede llegar al 80 % en ancianos. Es frecuente que permanezcan secuelas neurológicas entre los supervivientes ⁽⁶³⁾.

La incidencia de ENI en países industrializados es muy variable según la región geográfica, en función de la "intensidad" con que se busque el microorganismo mediante la realización de hemocultivos a pacientes con neumonía. En Europa y EE.UU. la incidencia anual de enfermedad neumocócica invasiva varía entre 10 y 100 casos por 100.000 habitantes ⁽⁶⁷⁾, con tasas que alcanzarían hasta 40-60 por 100.000 en personas mayores de 65 años y hasta 120 por 100.000 en inmunocomprometidos ⁽⁶⁸⁾.

En 2014 se notificaron al Sistema de Vigilancia Europeo 17.528 casos de ENI, lo que supone una incidencia de 4,8 casos por 100.000 habitantes, cifra inferior a la de años previos. La incidencia más elevada se produjo en los mayores de 64 años (13,8 casos por 100.000 habitantes), seguido del grupo de menores de 1 año (11,3 casos por 100.000 habitantes) ⁽⁶⁹⁾.

Según el Informe Anual de Vigilancia Epidemiológica del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ⁽⁷⁰⁾, en 2014 se declararon en España 1.253 casos de enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Veintiocho laboratorios declararon de forma constante durante el 2009-2014, observándose una tendencia general descendente en el número de casos. El 59,1 % de los casos se produjeron en varo-

nes. La distribución por edad sigue un patrón bimodal, con un pico en menores de 5 años (13,3 %) y otro en mayores de 25 años (80,7 %): la mitad de los casos (48,5 %) afectaron a mayores de 65 años.

En Cataluña, durante el periodo 2012-2014 se notificaron 2.789 casos de ENI, lo que supone una incidencia de 12,3 casos por 100.000 personas y año. El 58,7 % de los casos se produjeron en varones. La incidencia más elevada se observó en menores de 2 años (40,9 casos por 100.000 personas y año), en mayores de 64 años (31,8 casos por 100.000 personas y año) y en niños de 2 a 4 años (22,3 casos por 100.000 personas y año). En el año 2014 se observó una reducción del 18 % de la incidencia global de ENI respecto al año 2012, que resultó significativa en todos los grupos de edad, excepto en el de adultos mayores de 64 años (71).

En el año 2014 se registraron en la Comunidad de Madrid 438 casos de ENI, con una incidencia de 6,79 casos por 100.000 habitantes (16,05 % en mayores de 59 años), lo que supone un incremento del 7,7 % respecto al año 2013. La letalidad global fue del 13,3 %, siendo más elevada en los mayores de 59 años (21,8 %), en los pacientes con antecedentes patológicos (16,9 %) y en la forma clínica de sepsis (22,9 %). El 61,6 % de los casos presentaba un antecedente patológico que podría considerarse un factor de riesgo para la enfermedad neumocócica (270 casos). El más frecuente fue la inmunosupresión (22,6 %), seguida de la patología respiratoria (14,4 %) y de la patología

cardíaca (12,2 %). Los serotipos más frecuentes fueron 8, 3, 19A, 1 y 9N, siendo los incluidos en la VNC 13v los responsables del 29,7 % de los casos en población general. Los serotipos incluidos en la VNP 23v causaron el 67,7 % de los casos de ENI en población general y el 63 % en los mayores de 59 años (72).

Costes asociados

Huang y cols. (72) 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 una 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 labo-

rales 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 NAC 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 ⁽⁷³⁾.

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 NAC 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 NAC por cualquier causa y fue de 73 millones para aquellas causadas por neumococo ⁽⁷³⁾.

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 ⁽⁷⁴⁾. 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 ⁽⁵²⁾.

Evolución de la carga de enfermedad neumocócica en el adulto tras la introducción de las vacunas conjugadas en población pediátrica

El uso sistemático en población infantil de la vacuna conjugada VNC 7v en la primera década del siglo XXI generó una protección directa en niños e indirecta en adultos mayores, con una reducción en la carga de enfermedad producida por los serotipos incluidos en la vacuna en todos los grupos de edad, incluyendo las personas mayores de 64 años. Si los efectos indirectos del uso de VNC 13v en la población infantil son similares a los observados con VNC 7v, su administración sistemática en niños podría reducir aún más la carga de enfermedad neumocócica de adultos por los serotipos incluidos en la vacuna ⁽⁶³⁾.

En los EE.UU. se han observado reducciones significativas de la carga de enfermedad en todos los grupos de edad tras la introducción de VNC 13v en población pediátrica. Para cinco serotipos exclusivos de VNC 13v, la reducción ha sido del 93 % en menores de 5 años y del 58 % para

mayores de 65 años. Se estima que por esta reducción en la carga de enfermedad se han evitado en adultos 20.000 casos de ENI y 2.900 de fallecimientos ⁽⁷⁵⁾.

Según el Sistema de Vigilancia Europeo, la proporción de casos causados por los serotipos incluidos en VNC 7v y los adicionales incluidos en la VNC 10v, comercializada en 2009, ha disminuido gradualmente desde 2011, mientras que la proporción de casos causados por los serotipos de VNC 13v y no incluidos en VNC 10v se ha mantenido estable. En mayores de 65 años, la proporción de casos debidos a un serotipo incluido en VNC 13v ha disminuido gradualmente desde 2011 ⁽⁶⁹⁾.

En nuestro entorno, varios países europeos, entre los que se incluye España, han evaluado el impacto de la introducción de VNC 13v en población infantil sobre la carga de enfermedad en otros grupos etarios.

En Francia, la VNC 7v fue recomendada en el calendario de vacunación infantil en 2003 y sustituida en 2010 por VNC 13v. No es hasta el periodo 2013-2014, tras la introducción de la VNC 13v, cuando se observa una disminución significativa de la incidencia global de meningitis neumocócica (-7,1 por 1.000 habitantes y año; IC_{95%}: -10,85 a -3,35), que se aprecia tanto en menores de 5 años (-3,5 por 1.000 habitantes y año; IC_{95%}: -4,81 a -2,13) como en mayores de 64 años (-2 por 1.000 habitantes y año; IC_{95%}: -3,36 a -0,57). Durante el periodo 2012-2014 aumentaron diferentes serotipos no

vacunales (12F, 24F en toda la población y 6C en ancianos) ⁽⁷⁶⁾.

En Alemania se evaluó el impacto de la vacunación infantil con VNC 10v y VNC 13v entre 2009 y 2013 sobre la incidencia de meningitis y ENI distinta a meningitis en menores de 16 años, en la que ya estaba recomendado el uso de VNC 7v. La incidencia de ENI por serotipos incluidos en VNC 13v disminuyó globalmente, pero de forma muy variable según el grupo de edad y el tipo de ENI; así, para la meningitis en niños menores de 2, de 2-4 y de 5-15 años, la incidencia varió en un 3 % (IC_{95%}: 31 a 52), -60 % (IC_{95%}: -81 a -17) y -9 % (IC_{95%}: -46 a 53), respectivamente. Se observó una reducción mayor en la incidencia de la ENI no meningitis en todos los grupos de edad estudiados. Los serotipos no vacunales aumentaron solo en los menores de 2 años ⁽⁷⁷⁾. Datos que apuntan en la misma dirección se han publicado en otros países europeos, como en Dinamarca y Reino Unido ^(78, 79).

En España, la VNC 13v se comercializó para uso pediátrico en junio de 2010, con una cobertura irregular, ya que la vacuna no estaba inicialmente financiada por el Sistema Nacional de Salud. Desde 2013 algunas sociedades científicas han recomendado la inmunización de adultos con factores de riesgo ENI ⁽⁸⁰⁾, si bien, en general, se ha financiado solo para adultos inmunodeprimidos ⁽⁸⁰⁾ y otros con riesgo muy elevado de ENI: fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR), implante coclear.

Los serotipos más frecuentes identificados en nuestro país en el año 2015

fueron el 3 (12,7 %), 8 (8,6 %), 14 (6,6 %), 12F (7,8 %), 9N (4,7 %), 22F (4,7 %) y 24F (4,4 %). En total, los serotipos incluidos en la VNC 13v constituyeron ese año el 41 % de los serotipos identificados ⁽⁸¹⁾. En el año 2011 este porcentaje fue del 61,7 %, del 53,6 % en 2012, del 51,7 % en 2013 y del 48,3 % en 2014, lo que refleja una tendencia descendente en los casos asociados a los serotipos incluidos en la VNC 13v desde su comercialización ⁽⁸²⁾.

En Cataluña se analizó la evolución de los serotipos circulantes desde la comercialización de la VNC 10v en 2009 y de la VNC 13v en 2010. La vacuna conjugada decavalente (VNC 10v) incluye los serotipos de la VNC 7v más el 1, 5 y 7F. Ninguna de ellas había sido incluida en 2014 en el calendario de vacunaciones sistemáticas de Cataluña. En el periodo 2012-2014, la incidencia de los serotipos incluidos en la VNC 10v disminuyó significativamente en los grupos de edad comprendidos entre los 2 y los 64 años, mientras que la incidencia de los serotipos incluidos en la VNC 13v lo hizo en todos los grupos de edad, excepto en los mayores de 64 años. La incidencia de los serotipos no incluidos en las vacunas conjugadas no presenta cambios significativos en el grupo de más de 64 años ⁽⁷¹⁾.

Otro estudio realizado en esta misma comunidad autónoma entre 2010 y 2013, con una cobertura vacunal infantil con VNC 13v estimada en 2013 del 55 % debida a la financiación privada, describe una disminución significativa en los serotipos incluidos en la vacuna en el total de

las cepas aisladas en niños y adultos, que pasan a ser del 65,3 % del total de los identificados en 2010 al 48,9 % en 2013. Esta disminución se atribuyó principalmente a los serotipos 19A y 7F ⁽⁵⁹⁾.

En Navarra, entre los periodos 2004-2009 y 2010-2013 la incidencia de ENI disminuyó de forma significativa en todos los grupos etarios (en un 69 % en menores de 5 años, en un 34 % en los de 5 a 64 años y en un 23 % en mayores de 64), lo que supone una reducción global de un 37 %. La incidencia de casos debidos a serotipos incluidos en VNC 13v disminuyó en un 52 % en toda la población. La incidencia de ENI se redujo tras la sustitución de VNC 7v por VNC 13v, y el patrón de serotipos que causan ENI cambió notablemente en niños y moderadamente en adultos ⁽⁸³⁾.

En un estudio publicado en 2017 y realizado en Mallorca se compararon los casos de neumonía, empiema y bacteriemia neumocócica en mayores de 65 años en un periodo posautorización de VNC 13v (2010-2015) con un periodo previo (2006-2010). La proporción de serotipos VNC 13v disminuyó del 61 al 33 % en enfermedad no invasiva y del 80 al 47 % en las ENI. Las principales variables clínicas de resultado (incluida la mortalidad) fueron similares en ambos periodos, si bien es posible que el beneficio indirecto de VNC 13v todavía no fuera completamente evidente debido a las bajas coberturas observadas en niños y adultos ⁽⁸⁴⁾. En lo relativo al fenómeno de reemplazo de serotipos observado tras la introducción de VNC 7v en población infantil ⁽⁶²⁾,

los estudios publicados hasta el momento muestran resultados heterogéneos y no concluyentes para VNC 3v^(83, 85).

Un reciente metaanálisis publicado por Shiri *et al.*⁽⁸⁶⁾ confirma la práctica eliminación de la carga de ENI producida por los serotipos incluidos en la VNC 7v tras 10 años de su inclusión, de forma afianzada, en los programas de vacunación sistemática infantil de determinados países desarrollados. Los autores predicen, mediante el uso de un modelo bayesiano, que la carga de enfermedad neumocócica debida a los seis serotipos adicionales contenidos en VCN 13v podría reducirse en un 50 % y un 90 % a los 3 y 9 años, respectivamente, de su introducción en los programas de vacunación sistemática infantil.

La carga de enfermedad neumocócica y la distribución de serotipos causantes, tanto en población gene-

ral como en mayores de 65 años, ha variado tras la introducción de las vacunas conjugadas en población infantil, lo que enfatiza la necesidad de mantener un sistema de vigilancia para evaluar los efectos y la adecuación de las nuevas estrategias de vacunación a nivel poblacional.

Vacunas disponibles frente a neumococo

En la tabla 4 se muestran las vacunas antineumocócicas disponibles en España para uso en adultos.

Vacuna antineumocócica polisacáridica de 23 polisacáridos (VNP 23v)

Contiene los polisacáridos purificados de 23 serotipos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11 A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F

TABLA 4 VACUNAS NEUMOCÓCICAS DISPONIBLES EN ESPAÑA PARA ADULTOS

VACUNAS DE POLISACÁRIDO 23-VALENTE		
Nombre comercial y compañía	Serotipos incluidos	Edad autorizada
Pneumovax 23® (MSD)	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

y 33F), que representan el 70-80 % de los serotipos causantes de ENI en nuestro medio ⁽⁸⁶⁾. La pauta de administración en adultos consiste en 1 dosis única de 0,5 ml vía intramuscular. En la actualidad se recomienda la administración de una segunda dosis en determinados grupos de riesgo elevado de ENI transcurridos 5 años desde la primera dosis. Las principales limitaciones de la VNP 23v son:

- La vacuna no es capaz de estimular una respuesta anamnésica (memoria inmunológica), implicando únicamente a los linfocitos B en una respuesta primaria, independiente de los linfocitos T. La magnitud de la respuesta ante un segundo contacto es, como máximo, igual a la primera ⁽⁸⁷⁾.
- Genera una protección de duración limitada (3-10 años). 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 1 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 ^(88, 89).
- Algunos estudios apuntan a que la revacunación con VNP 23v genera una menor respuesta inmune (tolerancia inmunitaria) frente a la mayoría de los serotipos en comparación con la respuesta primaria ⁽⁹⁰⁾. En 2016 se ha publicado una revisión sistemática de la literatura comparando la inmunogenicidad y seguridad de vacunación primaria frente a la revacunación con VNP 23v en

mayores de 50 años. Los estudios de inmunogenicidad revelaron que durante los dos primeros meses tras la revacunación los niveles de anticuerpos tendieron a ser más bajos, si bien con posterioridad a ese periodo no se observaron diferencias obvias. La revacunación se asoció con un mayor riesgo de efectos adversos locales y sistémicos, en general leves y autolimitados, que disminuían al aumentar el intervalo de administración entre la primera dosis y la revacunación. A la vista de los datos y dada la alta carga de morbilidad de la enfermedad en ancianos, el estudio concluye que la revacunación con VNP 23v podría considerarse de forma sistemática en este grupo de edad ⁽⁹¹⁾.

- Su poder inmunógeno es pobre en niños menores de 2 años y no tiene efecto sobre la colonización nasofaríngea, no siendo capaz de modificar significativamente la epidemiología de la enfermedad neumocócica al no disminuir la tasa de portadores asintomáticos ni los ratios de serotipos resistentes a antimicrobianos ⁽⁸⁷⁾.

Respecto al valor protector de VNP 23v analizado en una revisión Cochrane publicada en 2013, la vacuna ha mostrado una efectividad del 50-70 % para prevenir ENI en adultos inmunocompetentes, aunque su efecto protector frente a neumonía es discutido. Su eficacia global en la prevención de ENI en el adulto se estimó en un 74 % (IC_{95%}: 54-86), no observándose protección frente a los grupos de alto riesgo, posiblemente por falta de potencia de los estu-

dios. Respecto a la prevención de las neumonías por cualquier causa, la vacuna mostró una efectividad del 46 % (IC_{95%}: 33-57) en países de baja renta, pero fue no concluyente en adultos sanos y con enfermedades crónicas de países de renta alta ⁽⁹²⁾.

En un estudio de cohortes prospectivo realizado en España entre 2008 y 2011, la vacunación reciente (en los últimos 5 años) con VNP 23v se asoció a una reducción del riesgo de neumonías no bacteriémicas en mayores de 60 años del 48 % (razón de riesgo: 0,52; IC_{95%}: 0,29-0,92) ⁽⁹³⁾.

La vacuna es segura y bien tolerada. En menos del 50 % de los casos puede presentarse alguna reacción local en forma de eritema o inducción en el lugar de la inyección, y menos del 1 % presentan reacciones locales importantes. Algunos estudios indican un incremento de la frecuencia de reacciones locales tras la revacunación, en especial si esta se realiza en los 5 años siguientes a la primovacunación.

Las principales ventajas frente a la VNC 13v son su menor coste y la protección adicional frente a determinados serotipos no incluidos en la VNC 13v.

Vacuna antineumocócica conjugada de 13 polisacáridos (VNC 13v)

Es la única vacuna antineumocócica conjugada autorizada en adultos. Se comercializó en el año 2010 en la UE. Contiene polisacáridos capsulares de los serogrupos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F,

9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, conjugados covalentemente a la proteína de la bacteria diftérica CRM. Inicialmente se comercializó con la indicación de uso para niños pequeños, en 2011 se autorizó para su uso frente a ENI en población de más de 50 años, en 2012 para su uso entre los 6 y los 18 años y en 2013 para los de edades comprendidas entre 19 y 50 años. Posteriormente se ha autorizado la extensión de la indicación frente a la neumonía en mayores de 17 años, incluyendo a los adultos de edad avanzada ⁽⁶²⁾.

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. La vacuna conjugada provoca una respuesta T-dependiente, lo que consigue mayor respuesta inmune y genera memoria inmunológica ⁽⁹⁴⁾. Los títulos de anticuerpos tras la inmunización con VNC 13v son significativamente superiores a la obtenida tras la administración de VNP 23v para ocho de los 12 serotipos comunes a ambas vacunas ^(95, 96).

La vacuna VNC 13v tiene, además, el efecto potencial de disminuir la enfermedad neumocócica causada por serotipos resistentes a agentes antimicrobianos, si nos atenemos a la experiencia tras la introducción de VNC 7v en los calendarios infantiles, que en varios países occidentales ha demostrado la reducción de las tasas

de resistencia antibiótica del neumococo, como ya se ha comentado.

Los efectos adversos tras la vacunación en las personas de 50 a 64 años, tanto locales como sistémicos, fueron similares a los descritos para VNP 23v, con dolor local importante, aunque menos frecuente con VNC 13v respecto a VNP 23v. En personas mayores de 65 años fue significativo, respecto del placebo, el incremento de reacciones locales, así como de mialgias y exantemas⁽⁶²⁾. En personas mayores de 70 años y tras una segunda dosis de VNC 13v no se encontraron diferencias significativas en la reactividad local o sistémica.

Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* circulantes en la actualidad

En Europa, los serotipos más frecuentes notificados en 2014 fueron el 3, 8, 22F, 19A, 7F, 12F, 1, 9N, 15A y 24F (56 % del total), de forma similar a los observados en 2012 y 2013. De los casos notificados en menores de 5 años, el 68 % fueron causados por serotipos no incluidos en ninguna vacuna. El 67 % de los casos en mayores de 65 años fueron causados por serotipos incluidos en VNP 23v y el 33 % por los incluidos en la VNC 13v⁽⁶⁹⁾.

En cuanto a la situación en España respecto de los serotipos causantes de enfermedad neumocócica, el estudio ODIN de vigilancia hospitalaria de ENI en mayores de 18 años mostró que en el periodo 2010-2013 los sero-

tipos incluidos en la vacuna VNC 13v (más 6C) fueron los responsables del 55,2 % de los episodios de ENI⁽⁹⁷⁾.

En Cataluña, durante el periodo 2012-2014 se notificaron 2.789 casos de ENI, lo que supone una incidencia de 12,3 casos por 100.000 personas/año. Los serotipos más frecuentemente aislados en Cataluña entre 2012-2014 fueron el 3, 1, 19A, 12F, 14, 8 y 7F y han representado el 53,2 % de los casos. Todos ellos, excepto el 12F y el 8, incluidos en la VNC 13v. Los serotipos incluidos en las VNC 7V y VNC 13V han supuesto el 29,1 y el 48,4 % de los casos, respectivamente⁽⁷¹⁾.

Respecto a los serotipos causantes de NAC, el estudio CAPA realizado en España entre 2011 y 2013 en pacientes inmunocompetentes mayores de 18 años mostró que el 19,4 % de las NAC de cualquier etiología, y el 61,8 % de las NAC por *S. pneumoniae* (asociadas o no a ENI) estaban causadas por serotipos incluidos en la VNC 13v⁽⁹⁸⁾.

Nuevas estrategias de vacunación antineumocócica en el adulto

En 2012, tras la aprobación de la VNC 13v para su uso en adultos, los CDC publicaron la recomendación de la vacunación secuencial con VNC 13v seguida de VNP 23v en aquellos considerados de alto riesgo de ENI (pacientes inmunodeprimidos, asplenia funcional o anatómica, fistula de LCR y portadores de implante coclear)⁽⁹⁹⁾.

En 2015 se publicaron datos del ensayo clínico CAPITA (*Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*) llevado a cabo en Holanda entre 2008 y 2010 en personas ≥ 65 años, con el objetivo de establecer la eficacia de VNC 13v en la prevención del primer episodio de NAC no bacteriémica causada por serotipos vacunales, y con el objetivo secundario de comprobar la eficacia en la prevención del primer episodio de ENI por serotipos vacunales⁽¹⁰⁰⁾. La eficacia vacunal por protocolo para el primer episodio de neumonía comunitaria por serotipos vacunales fue del 45,56 % (IC_{95%}: 21,8-62,4), del 45 % (IC_{95%}: 14,2-65,3) para la neumonía no bacteriémica por serotipos incluidos en la vacuna, del 30,56 % (IC_{95%}: 9,75-46,74) para la neumonía neumocócica por serotipos vacunales, no vacunales y no tipables, y del 75 % (IC_{95%}: 41,4-90,7) para el primer episodio de ENI por serotipos incluidos en la vacuna. La eficacia mostrada, especialmente en la prevención de la ENI, fue mayor a medida que la edad del vacunado era menor (84,2 % en menores de 75 años frente al 50 % en los de edades comprendidas entre los 75 y 85 años). El efecto protector más prominente frente a los primeros episodios de ENI y de neumonía comunitaria se obtuvo para los serotipos 3, 7F y 19A. El estudio concluye que, entre los mayores de 65 años, VNC 13v fue eficaz en la prevención de neumonía NAC (bacteriémica y no bacteriémica) y en la prevención de ENI causadas por serotipos incluidos en la vacuna⁽¹⁰⁰⁾.

La comunicación en 2014 de resultados preliminares del ensayo CAPITA llevó a la ACIP a recomendar la administración de VNC 13v y VNP 23v a todos los mayores de 65 años. Para evitar interacciones entre ambas que pudieran afectar a su inmunogenicidad, se indicó administrar en primer lugar la vacuna VNC 13v y, tras un intervalo definido, la VNP 23v (pauta secuencial)⁽¹⁰¹⁾.

Esta decisión se basó en la estimación matemática de que con dicha estrategia de vacunación se podría evitar hasta 230 casos de ENI y aproximadamente 12.000 casos de NAC a lo largo de la vida de una sola cohorte de personas de 65 años, suponiendo los efectos indirectos del programa de inmunización infantil (con cobertura irregular) y el mantenimiento de la cobertura vacunal con VNP 23v en mayores de 65 años (aproximadamente 60 %) existentes en ese momento.

Es esperable que en un escenario de amplia cobertura con VNC 13v en población pediátrica los beneficios esperados del uso de VNC 13v en mayores de 65 disminuyan notablemente, tanto en el número de casos prevenidos de ENI como de NAC. Por ello, los CDC consideraron en su día necesario reevaluar en 2018 la utilidad a largo plazo del uso rutinario de VNC 13v en mayores de 65 años, tras cuantificar el impacto que su generalización en población infantil pueda tener sobre la carga de ENI y NAC en adultos⁽¹⁰²⁾.

En España, VNC 13v se autorizó para uso en adultos en 2012, desde entonces

ces algunas sociedades científicas han recomendado la inmunización de adultos con factores de riesgo ENI, si bien de forma general solo ha sido financiada para pacientes inmunodeprimidos, por lo que las tasas de vacunación en este grupo etario han sido hasta el momento muy bajas.

En 2016, la Comunidad de Madrid ha sido la primera en adoptar las recomendaciones de los CDC, al incluir la pauta secuencial (VNC 13v más VNP 23v) en el calendario sistemático de vacunación del adulto sano, si bien en esta comunidad la vacunación se indica a los 60 años de edad.

Vacunación antineumocócica: recomendaciones de la SEGG

Existen evidencias acerca de los beneficios que aporta la vacunación antineumocócica en la disminución de la morbi-mortalidad causada por la enfermedad neumocócica en los adultos. Esto, unido a la carga de la enfermedad en mayores de 65 años, apoya una intervención preventiva específica sobre este grupo de edad.

La eficacia y seguridad demostrada de VNC 13v en la prevención de la neumonía neumocócica en el adulto, así como de la ENI, apoya también dicha intervención. Se espera que esta medida potencie el beneficio poblacional derivado de la vacunación sistemática infantil frente a *S. pneumoniae*.

Desde 2017, la VNC 13v está incluida en el calendario sistemático de vacunación de todas las comunidades autónomas, por lo que se espera que la cobertura sea universal, con el

consiguiente beneficio indirecto sobre población adulta en relación a la carga de enfermedad neumocócica.

La Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, teniendo en cuenta lo expuesto, así como el mayor impacto en salud pública de las políticas de vacunación por grupos de edad frente a la vacunación por grupos de riesgo, promueve la estrategia de vacunación antineumocócica en adultos reflejada en la tabla 5, si bien estas recomendaciones deberán ser reexaminadas a medio plazo ante nuevas evidencias que evalúen el impacto y la efectividad de la VNC 13v en los adultos y la evolución de carga de la enfermedad en este grupo etario.

TABLA 5

VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA. RECOMENDACIONES DE LA SEGG

COLECTIVO

Personas $\geq 65^1$ años sin factores de riesgo añadidos

**Adultos < 65 años
inmunocompetentes
con patologías de base**

- Fístula de LCR
- Implante coclear
- Antecedentes de ENI confirmada
- Cirrosis hepática

Otras patologías de base³:

- Enfermedad cardiovascular crónica
- Enfermedad pulmonar crónica
- Diabetes mellitus
- Hepatopatía crónica
- Alcoholismo

Adultos inmunodeprimidos:

- Inmunodeficiencias primarias⁴
- Neoplasias hematológicas⁵
- Otras neoplasias
- Infección por VIH
- Insuficiencia renal crónica⁶ y síndrome nefrótico
- Tratamiento inmunosupresor⁷
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)⁸
- Trasplante de órgano sólido⁹
- Asplenia anatómica o funcional¹⁰

SEGÚN EDAD Y PATOLOGÍA DE BASE ^(61, 101)

VACUNACIÓN PREVA CON VNP 23v	PAUTA DE VACUNACIÓN		REVACUNACIÓN VNP 23v
NO	VNC 13v	≥ 12 meses → VNP 23v	NO
SÍ	≥ 12 meses → VNC 13v	—	NO ²
NO	VNC 13v	≥ 2 meses → VNP 23v	NO ²
SÍ	≥ 12 meses → VNC 13v	—	NO ²
NO	VNC 13v	≥ 2 meses → VNP 23v	NO ²
SÍ	≥ 12 meses → VNC 13v	—	NO ²
NO	VNC 13v	≥ 2 meses → VNP 23v	SÍ ¹¹
SÍ	≥ 12 meses → VNC 13v	—	SÍ ¹¹

Continúa

TABLA 5 (Continuación)

1. En España, el Comité Interdisciplinar del Sistema Nacional de Salud recomienda la vacunación con VNP 23v en personas ≥ 65 años desde el año 2004, aunque diversas CC.AA. comenzaron a vacunar a los mayores de 60 a partir del año 2000. Esto implica la necesidad de revacunarlos posteriormente, dada la indicación del Ministerio de Sanidad de administrar una segunda dosis de VNP 23v a los 5 años si la primera dosis se administró antes de los 65.
2. Aquellos pacientes que por cualquier circunstancia hubieran recibido 1 o más dosis de VNP 23v antes de los 65 años, recibirán 1 dosis adicional de VNP 23v al cumplir esa edad, siempre que haya transcurrido al menos 1 año desde la administración de la dosis de VNC 13v y 5 años desde la última dosis de VNP 23v.
3. Tras cumplir los 65 años, los pacientes pertenecientes a esta categoría se manejarán igual que los pacientes ≥ 65 años sin factores de riesgo añadidos.
4. Inmunodeficiencias humorales o celulares, deficiencias del complemento y trastornos de la fagocitosis (excepto enfermedad granulomatosa crónica).
5. Leucemia, linfoma, mieloma múltiple y enfermedad de Hodgkin.
6. Estadios 4 y 5 de la National Kidney Foundation.
7. Incluidos aquellos con esteroides a dosis inmunosupresoras (≥ 20 mg/día de prednisona o su equivalente) o con agentes biológicos. Vacunar idealmente antes del inicio del tratamiento inmunosupresor.
8. TPH: la pauta será de 3 dosis de VNC 13v, separadas al menos 1 mes, a partir de los 3-6 meses del trasplante y 1 dosis de VNP 23v a los 24 meses del mismo.
9. Iniciar la vacunación a partir de los 6 meses postrasplante.
10. Incluida la drepanocitosis homocigota y otras hemoglobinopatías. En caso de esplenectomía quirúrgica programada, la vacunación se realizará, idealmente, al menos 2 semanas antes de la cirugía.
11. Revacunación al menos 5 años después de la dosis de VNP 23v, siempre que hayan transcurrido al menos 2 meses desde la administración de la dosis de VNC 13v. Aquellos pacientes que recibieron 1 o más dosis de VNP 23v antes de los 65 años, recibirán 1 dosis adicional de VNP 23v al cumplir esa edad, siempre que hayan transcurrido al menos 2 meses desde la administración de la dosis de VNC 13v y 5 años desde la última dosis de VNP 23v.

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, al inicio de la década de los 90, en los países de la antigua Unión Soviética se declaró una epidemia que afectó sobre todo a los adultos, con una mortalidad del 20 % y que supuso la decisión de aplicar refuerzos de la vacuna a las personas de esta edad ⁽¹⁰³⁾.

En España, la incidencia era de 1.000 casos por 100.000 habitantes en 1941; tras introducirse la vacunación en 1945, la tasa de incidencia cae a 0,1/100.000. El último caso de difteria declarado en España se detectó en un niño no vacunado, en mayo de 2015, tras casi 30 años sin ninguna notificación de esta enfermedad en nuestro país.

En el propio éxito de las vacunas para eliminar enfermedades en ocasiones se encuentran también sus riesgos. En España, 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 ⁽¹⁰³⁾.

En los **contactos de pacientes con difteria** se actuará:

- Todos los contactos que hayan recibido menos de 3 dosis de toxoide diftérico en el pasado o aquellos cuyo estado de vacunación sea desconocido deberán recibir inmediatamente 1 dosis de vacuna que contenga toxoide diftérico apropiado para su edad y completar la pauta de vacunación según el esquema recomendado en el ámbito nacional.
- Los contactos que hayan recibido 3 dosis en el pasado recibirán inmediatamente 1 dosis de refuerzo, a menos que la última dosis haya sido administrada en los 12 meses anteriores (otros autores en los últimos 5 años), en cuyo caso la dosis de refuerzo no es necesaria.
- Conviene recordar que las personas que padezcan la difteria deben recibir la inmunización completa con toxoide diftérico porque el padecimiento de la enfermedad no confiere inmunidad.

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 las que se producen 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 ⁽¹⁰³⁾.

En los países desarrollados, la incidencia del tétanos es muy baja (desde principios de los años 2000 la incidencia es inferior a 0,01 casos por 100.000 habitantes), 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 64 años de edad (no vacunada o parcialmente vacunada), siendo más frecuente en mujeres que en varones, probablemente por las vacunaciones realizadas en la edad adulta en el Servicio Militar o por causa de accidentes laborales ⁽¹⁰³⁾.

Las Fuerzas Armadas comenzaron a vacunar con toxoide tetánico en el año 1967 y con Td en 1995. El Ser-

vicio Militar Obligatorio desapareció en 2001, por lo que la mayoría de los varones nacidos con anterioridad a 1983 tuvieron una segunda oportunidad de “primovacunación”. Por lo tanto, la mayoría de los varones nacidos en España entre los años 1949 y 1983 han recibido, al menos, una pauta de primovacunación frente a tétanos.

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, en el periodo 2005-2015 ⁽¹⁰³⁾ se notificaron a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) 136 casos de tétanos. A medida que han mejorado las coberturas de vacunación, los casos de tétanos han ido disminuyendo; desde 2009 se notifican una media de 10 casos al año. Los casos de tétanos se presentan fundamentalmente en los grupos de edad de más de 64 años (69,1 %). En cuanto al estado de vacunación, de los 91 casos (73,5 % del total) con información disponible, solo 23 (25,3 %) habían recibido alguna dosis de vacuna y tan solo uno tenía administradas las 5 dosis recomendadas.

En 2015 se declararon ocho casos de tétanos (0,02/100.000 habitantes) desde cinco comunidades: Andalucía (dos), Canarias (uno), Galicia (dos), País Vasco (uno) y Comunidad Valenciana (dos). Cinco de los ocho casos declarados tenían 65 o más años, dos casos estaban entre los 45-54 años y un caso tenía 31 años. La tasa de mortalidad por tétanos también se ha reducido mucho en los últimos 30 años. Entre 2005 y 2014 la Estadística

de Mortalidad por causa de muerte del INE registró 25 muertes por tétanos (rango entre 0-5 defunciones al año). Por grupo de edad, las muertes ocurrieron en adultos mayores de 64 años. El 72 % (17/25) de las defunciones por tétanos fueron mujeres que tenían 75 años o más.

En Estados Unidos se registraron 223 casos entre 2001 y 2008, con una incidencia anual media mayor entre los mayores de 65 años (0,23 casos por millón de habitantes) que entre las personas de 5-64 años (0,08 por millón de habitantes). En estos casos el riesgo de enfermedad fatal fue mayor entre los mayores de 65 años de edad que los menores de 65 años (riesgo relativo 5,1; IC_{95%}: 2,1 a -12,2) ⁽¹⁰⁴⁾. En 2015 se notificaron 30 casos y 25 casos en 2014.

Las encuestas de seroprevalencia realizadas en España muestran 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 ⁽¹⁰⁵⁾.

En la encuesta de seroprevalencia realizada en España en 1996, así como en otros estudios de seroprevalencia realizados en algunas comunidades autónomas, se muestra que la inmunidad frente al tétanos es superior al 95 % en los nacidos entre 1982 y 1994 y disminuye de forma progresiva en los nacidos con anterioridad a 1977.

El padecimiento de la enfermedad no conlleva la producción de anticuerpos

funcionales que permanezcan en el tiempo, por lo que en pacientes que hayan padecido tétanos es necesaria la administración de la vacuna para alcanzar protección frente a la enfermedad.

La inmunidad frente al tétanos se pierde en el 50 % de los pacientes sometidos a quimioterapia por leucemia o linfoma. Los sometidos a trasplante de médula ósea o de progenitores hematopoyéticos deben ser revacunados.

La efectividad de la vacuna es prácticamente del 100 %, siendo excepcionales los casos de tétanos en personas vacunadas.

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.

En febrero de 2012, los CDC indicaron que la carga de esta enfermedad en adultos puede llegar a ser 100 veces mayor que lo reportado, ya que en adultos tiene un cuadro clínico inespecífico, con síntomas atípicos y muchas veces pasa desapercibida, con bajo índice de sospecha diagnóstica por parte de los médicos, 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.

Desde hace 10-30 años, según los países, se observa una reemergencia de la tos ferina tras un largo periodo de tiempo con elevadas coberturas de vacunación y baja incidencia de tos ferina.

Eso mismo ha ocurrido en España, donde la tos ferina es una enfermedad de declaración obligatoria, numérica desde 1982 e individualizada desde 1997. En el periodo 1982-1997 la incidencia media anual fue de 58,9 casos por 100.000 habitantes. Entre 1998 y 2016 se describen cinco periodos epidémicos. Hasta el año 2009 la incidencia de tos ferina fue inferior a 2 por 100.000 habitantes (excepto el pico epidémico del año 2000). Desde el año 2010 la enfermedad se encuentra en una situación de epidemia sostenida, manteniendo el patrón cíclico, pero siempre en un rango superior al de los años previos.

La onda 2010-2013 registró su pico máximo en 2012 con 7,45 casos por 100.000. En 2014 se inició una quinta onda, que llegó a su máximo valor en 2015 con 17,99 casos por 100.000, evidenciando un marcado aumento de la enfermedad; los datos provisionales de 2016 indican que estamos en la fase descendente de la onda.

La tasa de hospitalización por tos ferina, como indicador de gravedad

de la enfermedad, presenta las mismas ondas epidémicas que la incidencia, aunque las oscilaciones son más discretas ⁽¹⁰⁶⁾.

Paralelamente, la cobertura vacunal frente a la tos ferina en España en esta última década se ha mantenido elevada (95 % para la primovacuna-ción, 92-95 % para la cuarta dosis y 80-90 % para la quinta dosis) ⁽¹⁰⁶⁾.

De este modo, la tos ferina debe considerarse una enfermedad reemergente con una distribución bipolar caracterizada por un incremento del número de casos en adolescentes y adultos (principal fuente de contagio de los lactantes menores de 4 meses), y en menores de 4 meses.

Este resurgimiento se debe a diferentes causas:

- Aumento de la población de adolescentes y adultos susceptibles por la disminución de la inmunidad vacunal (disminuye ya en los primeros 3 años y desaparece transcurridos 4-12 años desde la quinta y última dosis) o natural (desaparece a los 4-20 años de padecer la enfermedad) con el tiempo.
- Ausencia del efecto *booster* de la infección natural después de un largo periodo de tiempo con escasa circulación de *B. pertussis* por las altas coberturas de vacunación.
- Respecto a las vacunas enteras, las vacunas acelulares son menos reactógenas, pero presentan menor efectividad (74-88,7 % frente a 92 %) y menor duración de la inmunidad vacunal (que hacen necesario dosis de refuerzo precoces y repetidas).

- Adaptación y cambios genéticos de *B. pertussis*.

La reemergencia de la tos ferina en los últimos años se ha acompañado de un incremento del número de brotes en países que han mantenido altas coberturas vacunales, como los Estados Unidos, Canadá, Australia, Japón, Bélgica, Holanda, Noruega, Reino Unido, Alemania y Eslovenia. Un ejemplo es el de California, que en 2010 vivió un brote en el que se comunicaron 9.000 casos (con una tasa de incidencia de 24,6 por 100.000 habitantes), una cifra similar a la de 1947 (último pico observado en la era pre-vacunal). En 2014, pasados 4 años, tuvo otro pico epidémico.

En estudios de búsqueda de la fuente de infección de tos ferina a lactantes, en un 75-83 % de los casos el origen de la infección se encontró en algún conviviente del niño infectado (en el 55 % de los casos eran los padres y en el 6-8 %, los abuelos) ⁽¹⁰⁷⁾.

Ante la reemergencia de la tos ferina, y con el objetivo de reducir la morbilidad en los adultos, desarrollar inmunidad de grupo, disminuir la transmisión a los lactantes y reducir la incidencia de la enfermedad en todos los grupos de edad, son necesarias nuevas estrategias preventivas para reforzar la inmunidad vacunal frente a tos ferina en los adolescentes y adultos ^(106, 108):

- **Vacunación sistemática del adolescente y del adulto:** sustitución de 1 dosis de refuerzo de Td por una de dTpa y recuerdos cada 10 años con dTpa a la espera de poder disponer de vacunas frente

a tos ferina más inmunógenas, con mayor efectividad y que se correspondan con las características antigénicas de las cepas circulantes de *B. pertussis*.

- **Estrategia del nido:** vacunación de convivientes al menos 2 semanas antes del nacimiento, grupos de riesgo ocupacional en centros sanitarios, guarderías, centros infantiles.
- **Vacunación de la embarazada** para lograr la transmisión pasiva transplacentaria de anticuerpos al feto, y así protegerle hasta que inicie la primovacunación a los 2 meses de edad. En octubre de 2012, los CDC indicaron, como momento óptimo de la gestación para vacunar, las semanas 27-36 y recomendaron la vacunación en cada embarazo con independencia del tiempo transcurrido desde el embarazo anterior ⁽¹⁰⁴⁾.

En España, la Comisión de Salud Pública aprobó la recomendación de vacunar frente a tos ferina en el embarazo, en junio de 2015, si bien algunas comunidades autónomas ya lo habían implantado en sus territorios. Entre enero de 2014 (Cataluña) y enero de 2016 todas las comunidades han implantado la vacunación frente a tos ferina en la embarazada. Es preciso evaluar el impacto de la vacunación de las mujeres embarazadas sobre la epidemiología de la tos ferina en los niños más pequeños. Con la información de las coberturas de vacunación alcanzadas y con los datos de la vigilancia epidemiológica se podrá conocer si se ha conseguido reducir la incidencia y la grave-

dad de la tos ferina en los menores de 3 meses y valorar la pertinencia de continuar con la estrategia de vacunación ⁽¹⁰⁴⁾.

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 6). 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 Comisión de Salud Pública (Consejo Interterritorial del SNS), en su reunión de 9-2-17, ante la comunicación oficial de desabastecimiento de vacuna Td por parte de las dos compañías que comercializan la vacuna en España (Ditanrix® y Diftavax®) acordó: a) priorizar la vacunación con Td en la profilaxis posexposición ante heridas tetanígenas; b) suspender temporalmente la dosis de recuerdo con Td a los adolescentes y las dosis de recuerdo a los adultos, y c) emitir indicaciones específicas para la primovacunación en adultos, tras valoración del riesgo individual.

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

TABLA 6 VACUNAS COMERCIALIZADAS* EN ESPAÑA PARA LA VACUNACIÓN DE LOS ADULTOS FRENTE A LA DIFTERIA, TÉTANOS Y TOS FERINA
VACUNAS BIVALENTES (Td) FRENTE A DIFTERIA, TÉTANOS (ADULTOS)

Nombre comercial y compañía	Contenido en toxoide diftérico	Contenido en toxoide tetánico	
Diftavax ^{®**} (Sanofi Pasteur MSD)	(> 2 UI)	(> 20 UI)	≥ 7 años

VACUNAS TRIVALENTES (dTpa) FRENTE A DIFTERIA, TÉTANOS, TOS FERINA (ADULTOS)

Nombre comercial y compañía	Contenido en toxoide diftérico	Contenido en toxoide tetánico	Contenido en antígenos pertúsicos
Boostrix [®] (GlaxoSmithKline) ≥ 4 años	(> 2 UI)	(> 20 UI)	Hemaglutinina filamentosa: 8 mcg Pertactina: 2,5 mcg Toxoide <i>pertussis</i> : 8 mcg
Triaxis [®] (Sanofi Pasteur MSD) ≥ 4 años	(> 2 UI)	(> 20 UI)	Hemaglutinina filamentosa: 5 mcg Pertactina: 3 mcg Toxoide <i>pertussis</i> : 2,5 mcg Aglutinógeno de fimbrias 2 y 3: 5 mcg

* Agencia Española del Medicamento. Abril de 2017.

** Debido a su desabastecimiento, existe incertidumbre sobre la continuidad de su comercialización.

más reducida —adaptada al sistema inmunitario de un adulto— permite 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 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, induración y dolor en el lugar de inyección, fue similar al de las vacunas Td. En personas que han recibido múltiples dosis de refuerzo previas de toxoide tetánico pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad retardada (tipo Arthus) con reac-

ción local importante, debido al alto nivel de anticuerpos circulantes.

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.

Vacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina: recomendaciones de la SEGG

Disponer de vacunas combinadas trivalentes 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 (combinaciones 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. Quienes no hayan recibido previamente la vacunación primaria completa con Td no deben vacunarse con dTpa.

Con esta acción, además de proteger al adulto frente a estas tres enfermedades infecciosas, se podrá conseguir 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) (tabla 7).

Primovacunación en adultos

Ante un adulto sin información sobre historial de vacunación y que no sea una actuación frente a una herida, se tendrá en cuenta:

- Adultos varones menores de 60 años y mujeres menores de 50 años que hayan nacido en España y que no dispongan de cartilla de vacunación o no se tenga constancia en registros de vacunación, pero que sean conscientes de haber recibido las vacunas correspondientes según edad, hayan estado escolarizados y/o se constate o recuerden que han recibido alguna dosis de vacuna con componente tetánico con anterioridad, bien en forma de vacunas combinadas (tri/penta/hexavalentes) y/o recuerden haber sufrido una reacción local importante (fenómeno de Arthus) tras alguna vacuna recibida con anterioridad.
- En personas extranjeras nacidas posteriormente a 1981 se pueden revisar los datos de cobertura en su país de origen publicados por la OMS.

- Se interrumpirá la serie de vacunación si se presenta una reacción local importante a cualquier dosis de Td.

Si tras la valoración tiene criterios para iniciar la primovacuna, se recomienda seguir las siguientes pautas.

Adultos no vacunados

Se recomienda una pauta de vacunación con 3 dosis de Td (0, 1-2 y 6-12 meses) y administrar 2 dosis de recuerdo de Td o preferiblemente dTpa con un intervalo de entre 1 y 10 años entre dosis hasta completar un total de 5 dosis, con las que se considera que un adulto está bien vacunado.

En adultos con primovacuna incompleta

En ningún caso se debe reiniciar la pauta de vacunación. Se contabilizará cualquier dosis administrada previamente. Se completará la pauta de

primovacuna hasta las 3 dosis. Los intervalos mínimos considerados son los mismos que en la pauta recomendada para primovacuna (al menos 1 mes después de la primera dosis y al menos 6 meses después de la segunda dosis).

En adultos vacunados en la infancia correctamente según calendario vigente

Se recomienda la administración de una única dosis de recuerdo en torno a los 65 años.

Embarazadas

- Embarazadas nacidas en España: teniendo en cuenta las altas coberturas de vacunación de las mujeres en edad fértil y que en los últimos años no se ha notificado ningún caso de tétanos neonatal en nacidos en España, la valoración en cuanto a primovacuna es similar al resto de la población general.

TABLA 7 PAUTAS RECOMENDADAS PARA LAS VACUNAS FRENTE A DIFTERIA Y TÉTANOS (Td) Y DIFTERIA, TÉTANOS Y TOS FERINA (dTpa) ⁽¹⁰³⁾

PAUTA COMPLETA DE VACUNACIÓN DEL ADULTO					
Adultos sin dosis previa	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 2.ª dosis	10 años tras la 3.ª dosis Intervalo mínimo 1 año	10 años tras la 4.ª dosis Intervalo mínimo 1 año

Además, todas las embarazadas recibirán 1 dosis de vacuna dTpa en el último trimestre de gestación.

- Embarazadas que no han nacido en España y de las que no hay constancia de vacunación frente a tétanos o no recuerdan su historia de vacunación: se administrarán, al menos, 2 dosis de vacunación antitetánica durante el embarazo, con un intervalo mínimo de 4 semanas.

Una de las dosis será con dTpa, administrada entre las semanas 27 y 36 del embarazo para mejorar la protección del recién nacido, ya que la transferencia de anticuerpos desde la madre al feto se produce con mayor intensidad en el tercer trimestre de la gestación. Recibirán una tercera dosis frente a tétanos,

al menos, 6-12 meses desde la segunda dosis, para completar la primovacunación.

Profilaxis antitetánica en caso de herida

La profilaxis antitetánica en caso de herida debe contemplar tres aspectos fundamentales:

- 1.** Características de la herida (si tiene o no riesgo tetanígeno).
- 2.** Número de dosis de vacuna antitetánica recibidas con anterioridad.
- 3.** Tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna antitetánica recibida. Se procederá tal como se indica en la tabla 8⁽¹⁰³⁾.

TABLA 8 PAUTAS DE ACTUACIÓN PARA LA PROFILAXIS ANTITETÁNICA EN HERIDAS			
Situación de vacunación	HERIDA LIMPIA*	HERIDA TETANIGENA**	
	Vacuna Td	Vacuna Td	IGT***
No vacunado, menos de 3 dosis o situación desconocida	1 dosis (completar la pauta de vacunación)	1 dosis (completar la pauta de vacunación)	1 dosis (en un lugar diferente de administración)
3 o 4 dosis	No necesaria (1 dosis si hace > 10 años desde la última dosis)	No necesaria (1 dosis si hace > 5 años desde la última dosis)	Solo en heridas de alto riesgo****
5 o más dosis	No necesaria	No necesaria (si hace > 10 años de la última dosis, valorar la aplicación de 1 única dosis adicional en función del tipo de herida)	Solo en heridas de alto riesgo****

* **Herida limpia:** las no incluidas en el apartado siguiente. No precisan IGT.

** **Herida tetanígena:** herida o quemadura con un importante grado de tejido desvitalizado, herida punzante (particularmente donde ha habido contacto con suelo o estiércol), las contaminadas con cuerpo extraño, fracturas con herida, mordeduras, congelación, aquellas que requieran intervención quirúrgica y que esta se retrasa más de 6 horas, y aquellas que se presenten en pacientes que tienen sepsis sistémica.

*** **IGT: inmunoglobulina antitetánica.** Se administrará en un lugar separado de la vacuna. En general, se administra una única dosis de 250 UI por vía intramuscular. Si han transcurrido más de 24 horas, en personas con más de 90 kg de peso, en heridas con alto riesgo de contaminación o en caso de quemaduras, fracturas o heridas infectadas, se administrará 1 dosis de 500 UI. La protección que induce es inmediata, pero con una duración máxima de 4 semanas.

**** **Herida de alto riesgo:** aquella herida tetanígena contaminada con gran cantidad de material que puede contener esporas o que presente grandes zonas de tejido desvitalizado. En **inmunodeprimidos (incluidos VIH) y usuarios de drogas por vía parenteral**, se administrará 1 dosis de IGT en caso de herida tetanígena, independientemente del estado de vacunación.

Nuevas vacunas: vacunación frente al herpes zóster

El virus varicela zóster (VVZ) causa dos enfermedades: la varicela, que es la infección primaria, y el herpes zóster (HZ) (infección secundaria), ocasionado por la reactivación endógena de los virus que persisten de forma latente en los ganglios de las raíces sensoriales dorsales o craneales después de la resolución de la infección primaria. Esta reactivación se produce cuando la inmunidad celular específica frente a este virus desciende por debajo de unos niveles que impiden el mantenimiento de la latencia del virus.

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 (inmunosenescencia). Otros factores de riesgo que pueden producir la reactivación del VVZ son la prescripción de tratamientos inmunosupresores (como los corticoides orales y los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa) y situaciones en las que la inmunidad puede descender, como el VIH, la diabetes mellitus (109-112), la depresión o situaciones de estrés psicológico (113, 114) y los traumatismos severos/cirugía mayor (115).

La incidencia de HZ es bastante similar en todo el mundo. La enfermedad no muestra una tendencia estacional

o epidémica y su incidencia no está relacionada con brotes epidémicos de la varicela. 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. Cualquier persona de cualquier edad que haya pasado la varicela puede desarrollar zóster, pero el declive de la inmunidad celular específica frente al VVZ (proliferación de linfocitos Tc sensibilizados, producción de interferón- γ), que se asocia a la edad avanzada, provoca que se observe una mayor incidencia de la enfermedad en estos grupos de edad (116).

Al menos el 25-30 % de las personas desarrollará HZ durante la vida y la mayoría de los casos (75 %) se producirán en personas mayores de 50 años. La estimación de la incidencia mundial oscila entre los 2-3 casos por 1.000 personas/año en el grupo de edad de 20-50 años y los 6-7 casos por 1.000 personas/año en mayores de 70 años de edad (116). Estudios efectuados en España estiman que la incidencia global es de alrededor de 4 por 1.000 personas/año, si bien, se eleva a 10-11 por 1.000 en las de 60 o más años.

El impacto de HZ en la calidad de vida es importante, sobre todo en edad avanzada. La afectación en la calidad de vida y en las actividades de la vida

diaria, tanto básicas como instrumentales, es proporcional a la carga de enfermedad (relación entre la intensidad del dolor y otras molestias y el tiempo que permanecen) ⁽¹¹⁷⁾.

La proporción de recurrencia de un nuevo episodio de HZ durante el resto de la vida en inmunocompetentes suele ser baja (4-5 %). La recurrencia es más probable en sujetos con dolor asociado a HZ de 30 días o más en el episodio inicial (razón de riesgo: 2,80; IC_{95%}: 1,84-4,27) y en individuos inmunocomprometidos (razón de riesgo: 2,35; IC_{95%}: 1,35-4,08). Los sujetos mayores de 50 años o más en el episodio índice también tienen una mayor probabilidad de recurrencia ⁽¹¹⁸⁾.

Patogenia y clínica 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 cutáneos. 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 aparición 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, en la nariz, en cuello, boca u oreja.

Las ampollas son contagiosas por contacto directo del exudado de las mismas en los primeros 7 días. El rash suele resolverse en unos 10-15 días ⁽¹¹⁹⁾.

Morbilidad y mortalidad del herpes zóster

El pronóstico es bueno para personas sanas y jóvenes. Las personas de mayor edad tienen, sin embargo, un riesgo aumentado de desarrollar complicaciones.

Las complicaciones pueden ocurrir en el 13-40 % de los casos. La complicación más frecuente del zóster es la neuralgia posherpética (NPH), que consiste en un dolor que persiste más de 3 meses después de la resolución del *rash* vesicular (120, 121). 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). La mayoría de los casos de NPH (hasta 80 %) ocurren en personas mayores de 50 años (116).

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 (122, 123).

Otras complicaciones del HZ, aunque menos frecuentes son:

- Desarrollo de infecciones secundarias en la localización del rash, habitualmente por estreptococos o estafilococos (119).
- Afectación de la rama oftálmica del nervio trigémino, puede asociarse con conjuntivitis, queratitis, ulceraciones en córnea, glaucoma e, incluso, ceguera (124).
- Síndrome de Ramsay-Hunt (125).
- Riesgo de incidencia aumentada de enfermedad cardiovascular aguda (infarto, accidente cerebrovascular) durante los 7 días-3 meses de padecer un HZ (126-128).
- Meningoencefalitis y HZ diseminado afectando varios dermatomas (con mayor probabilidad en inmunodeprimidos). 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 (119).

Respecto a la necesidad de hospitalización, en un estudio donde se analizaron las hospitalizaciones por HZ en Valencia en mayores de 50 años durante el periodo 2007-2014, se objetivó cómo la incidencia y duración de la hospitalización se incrementa con la edad y la existencia de comorbilidad (sobre todo inmunosupresión y diabetes). Asimismo, las rehospitalizaciones fueron más frecuentes entre hombres, mayores de 70 años y en pacientes con comorbilidad (129, 130).

El HZ raramente provoca la muerte en pacientes inmunocompetentes, pero puede poner en riesgo la vida de pacientes con déficit en su sistema inmunitario.

Tratamiento del herpes zóster

La mayoría de los episodios de HZ 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 ⁽¹³¹⁾.

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 antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivos (como gabapentina o pregabalina) y analgésicos sistémicos (opiáceos o no) y tópicos ⁽¹³²⁻¹³⁴⁾.

Los antivirales, a excepción de la brivudina, no previenen la aparición de la NPH, según una reciente revisión Cochrane de ocho estudios clínicos, la mayoría con aciclovir, que concluye que no tienen impacto significativo en la incidencia de la NPH ⁽¹³⁴⁾.

Prevención del herpes zóster

La estrategia de prevención del HZ 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 ⁽¹¹⁹⁾.

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 HZ que aquellos no vacunados ⁽¹³⁵⁾. 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.

Vacuna de virus vivos atenuados frente al herpes zóster

Zostavax® fue aprobada en Estados Unidos por la FDA en el año 2006 para la prevención del herpes zóster y sus complicaciones en adultos mayores. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), en octubre de 2006, recomendó la administración de la vacuna a los mayores de 60 años ⁽¹³⁶⁾. Posteriormente, en 2011, la FDA aconsejó administrar esta vacuna a los mayores de 50 años, pero esta recomendación no la siguió la ACIP, que mantiene la edad de recomendación a partir de los 60 años. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó en 2007 la vacuna, inicialmente a partir de los 60 años, pero posteriormente la aprobó para los mayores de 50 años ⁽¹³⁷⁾. Zostavax® se encuentra disponible en España desde octubre de 2014.

Zostavax® polvo y disolvente para suspensión inyectable, vacuna frente a herpes zóster (virus vivos), es un preparado vacunal liofilizado de la cepa viva atenuada Oka (Merck) del VVZ, siendo la misma cepa que se utiliza en las vacunas antivariocelosas Varivax® y ProQuad® (vacuna tetravalente frente a sarampión, rubéola, parotiditis y varicela). La diferencia estriba en las diferentes potencias entre las vacunas: Zostavax® contiene no menos de 19.400 UFP (unidades formadoras de placa) frente a Varivax®, que contiene no menos de 1.350 UFP ⁽¹³⁷⁾.

La eficacia clínica de la vacuna se ha evaluado en dos grandes estudios de fase III en mayores de 59 años de edad (*Shingles Prevention Study, SPS*) y en sujetos de 50-59 años de edad (ZEST), respectivamente ^(138, 139).

- El SPS (38.456 participantes) ha mostrado los siguientes resultados:
 1. Descenso de la carga de enfermedad del 61,1 % (IC_{95%}: 51,1-69).
 2. Disminución de la incidencia de neuralgia posherpética en un 66,5 % (IC_{95%}: 47,5-79,2).
 3. La incidencia de herpes zóster en el grupo placebo fue de 11,2 casos por 1.000 personas/año y en el grupo de vacunados de 5,42 casos por 1.000 personas/año, $p < 0,001$, con una eficacia vacunal global del 51 % (IC_{95%}: 44-58). Si se tiene en cuenta la edad, existen diferencias entre el grupo de menores de 70 años y el de mayores de 70 años, 63,9 %

frente al 37,6 %, respectivamente ($p < 0,001$).

- El estudio ZEST (22.499 participantes) mostró una eficacia del 69,8 % (IC_{95%}: 54-81) en la prevención de HZ en sujetos de 50-59 años.

La persistencia de la edad en la duración de la protección contra HZ y NPH se ha evaluado en un estudio a corto plazo (seguimiento desde los 3,3 a los 7,8 años) que muestra una eficacia del 39,6 y 60,1 % para la prevención de HZ y de la NPH, respectivamente ⁽¹⁴⁰⁾.

Un estudio a largo plazo (seguimiento de 12 años después de la vacunación) estima una eficacia de la vacuna del 21 % para el HZ y del 35 % para la NPH en personas mayores de 70 años de edad ⁽¹⁴¹⁾.

De este modo se confirman los resultados del estudio descrito por Tseng *et al.* ⁽¹²⁷⁾, que mostraron un 55 % de efectividad de la vacuna frente a HZ en individuos inmunocompetentes mayores de 60 años (miembros del Kaiser Permanent Southern California), a pesar de las diferencias en la población estudiada ⁽¹⁴²⁾.

En cuanto a las indicaciones y recomendaciones para el uso de la vacuna, en la actualidad puede establecerse, según la tabla 9 ^(119, 136):

- En función de la edad.
- En función de la patología de base.

La pauta de administración es 1 dosis única de 0,65 ml por vía subcutánea ⁽¹⁴³⁾. No se han determinado todavía la necesidad ni el momento de la revacunación.

En Europa se recomienda la vacunación en Austria (desde 2007), Reino Unido, Alemania y Suecia (desde 2010), Grecia (desde 2011), Francia (desde 2013) e Italia (desde 2014).

En 2013, el Reino Unido implantó la vacunación en dos cohortes de sujetos, mayores de 70 años y mayores de 79 años de edad, alcanzando al año coberturas de vacunación del 61,8 % en los mayores de 70 años y del 59,6 % en los mayores de 79 años.

En junio de 2015, Francia fue el segundo país europeo en implantar un programa de vacunación nacional (cohorte de personas de 65-74 años), con un *catch-up* a los sujetos de 75-79 años⁽¹⁴⁴⁾.

En marzo de 2015, Castilla y León puso en marcha un programa de vacunación para pacientes de 60-64 años con EPOC en tratamiento con corticoides inhalados, y en enero de 2016 se amplió el programa a pacientes diabéticos de 60-69 años y se extendió la cohorte de edad del grupo con EPOC a 60-69 años.

En La Rioja fue puesto en marcha en 2016 para pacientes diabéticos (tipos 1 y 2) de 65 años.

En cuanto a la seguridad, evaluada en los estudios SPS y ZEST^(138, 139), en general, la vacuna fue bien tolerada y los eventos sistémicos y graves tras la administración de la vacuna fueron muy poco frecuentes, y similares tanto en el grupo que recibió la vacuna como en el que recibió el placebo.

Los efectos adversos locales fueron más frecuentes en el grupo que reci-

bió la vacuna: eritema, tumefacción, calor local, dolor, prurito. Fueron descritos también, en algunos casos, cefalea, fiebre, infección respiratoria, diarrea, astenia y rinitis.

Asimismo, se refirieron episodios de erupciones cutáneas similares al HZ o a varicela en ambos grupos⁽¹⁴⁵⁾.

Al ser una vacuna viva atenuada, la vacuna está contraindicada en inmunocomprometidos. La vacuna se puede administrar a personas con historia previa de HZ (si ha pasado más de 1 año desde que padeció el HZ) y puede ser coadministrada con la vacuna antigripal inactivada, pero no con la neumocócica 23-valente, al observarse en la administración simultánea una reducción de la respuesta inmunitaria de la vacuna HZ. El ACIP no recomienda la vacunación frente a HZ en aquellas personas con antecedentes de vacunación frente a varicela. Antes de vacunar frente al HZ no es necesario comprobar antecedentes de haber padecido varicela, ya que más del 99 % de los adultos mayores de 40 años de edad la han padecido; además, los ensayos clínicos se realizaron en personas ≥ 60 años y con el antecedente de haber padecido la varicela⁽¹⁴⁶⁾.

Vacuna de subunidades adyuvada frente al herpes zóster

En 2016, GlaxoSmithKline presentó ante la FDA de Estados Unidos y la EMA una solicitud de autorización de su vacuna HZ/su, con el fin de obtener su aprobación para la prevención

TABLA 9 INDICACIONES Y RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LA VACUNA FRENTE AL HERPES ZÓSTER

CRITERIOS DE RECOMENDACIÓN	
Edad	Adultos mayores de 60 años*
GRUPOS PRIORITARIOS DE VACUNACIÓN	
Patología de base De acuerdo a los siguientes criterios: a) Mayor frecuencia y/o gravedad del herpes zóster y sus complicaciones respecto a la población sana. b) El herpes zóster y sus complicaciones pueden afectar negativamente el curso clínico o el tratamiento de la patología de base.	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con diabetes mellitus (tipo I o II). • Pacientes con EPOC avanzada en tratamiento con corticoides inhalados. • Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, clases funcionales II, III y IV de la NYHA. • Personas inmunocompetentes en las que está previsto un periodo de inmunosupresión programada o posible en un futuro**.
OTROS GRUPOS RECOMENDABLES: 2.º NIVEL DE PRIORIDAD DE VACUNACIÓN	
De acuerdo a los siguientes criterios: a) Algunos datos sugieren una mayor frecuencia de herpes zóster respecto a la población general. b) En algunos casos, el herpes zóster y sus complicaciones pueden afectar negativamente el curso clínico o el tratamiento de la patología de base.	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con enfermedad crónica no incluidos en los grupos anteriores***. • Cirugía mayor programada (previo a la intervención). • Depresión mayor****.

* Edad recomendada de acuerdo con organismos como la ACIP y Sociedades Europeas de Geriátría a la espera de la autorización y comercialización de la vacuna de subunidades adyuvada.

** Pacientes en espera de trasplante, pacientes en tratamiento con quimioterapia o inmunosupresores, incluyendo altas dosis de corticoesteroides, frente a cáncer, artritis reumatoide, lupus u otras enfermedades autoinmunes. El inicio de la terapia inmunosupresora debe iniciarse, al menos, 14 días después de la vacunación.

*** Enfermedad crónica respiratoria, cardíaca, neurológica, metabólica, hepática y/o renal, cuando no impliquen precaución o contraindicación.

**** No se recomienda la vacunación en la fase aguda y vacunar cuando se establece el paciente.

del herpes zóster en adultos inmunocompetentes ≥ 50 años.

Se trata de una vacuna de subunidad recombinante (su) de la glicoproteína E (50 μg) del virus varicela zóster con un adyuvante (AS01B) basado en liposomas, que contiene 50 μg de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A y de *Quillaja saponaria Molina*, fracción 21. Se seleccionó la glicoproteína E como antígeno vacunal al ser la glicoproteína más abundante en la superficie de las células infectadas, esencial para la replicación viral y la diseminación de célula a célula, y es un objetivo primario de anticuerpos específicos frente al virus varicela zóster y respuestas de células T. Este antígeno se combinó con el adyuvante AS01B debido a que induce una activación local y transitoria de la respuesta innata que promueve potentes respuestas humorales y de células T CD4 + frente a proteínas recombinantes (147). Los estudios realizados objetivaron que la vacuna con adyuvante AS01 indujo un significativo mayor número de células T CD4 + productoras de IFN- γ que otros adyuvantes (sal de aluminio, AS02, AS03 y AS04) o que la vacuna no adyuvada (148).

En estudios de fase II, esta vacuna demostró su seguridad y la capacidad de inducir una adecuada y elevada respuesta inmune tanto en adultos mayores sanos (149, 150) como en inmunocomprometidos (infectados por VIH y sometidos a trasplantes hematopoyéticos autólogos) (151, 152). Además, en otro estudio multicéntrico de fase II, donde se siguieron a 129 sujetos ≥ 60 años de edad, vacunados se comprobó la persistencia de la respuesta

inmune celular y humoral hasta 6 años después de la vacunación sin identificarse problemas de seguridad (153).

La presentación de la solicitud de autorización de la vacuna se basa en un programa de desarrollo de fase III, aleatorizado y controlado con placebo, que evalúa su eficacia, seguridad e inmunogenicidad en la reducción del riesgo de herpes zóster en ≥ 50 y en ≥ 70 años de edad. Este programa incluye los estudios ZOE-50 y ZOE-70 con participantes en 18 países (Norteamérica, Latinoamérica, Europa, Asia y Australia), en los que se utilizó la misma vacuna y el mismo esquema (2 dosis, vía intramuscular, separadas 2 meses) y cuyos resultados fueron publicados en el *New England Journal of Medicine* en abril de 2015 y septiembre de 2016, respectivamente:

Estudio ZOE-50 (154)

Los 15.411 participantes (7.698 en el grupo de vacunados y 7.713 en el grupo placebo) se estratificaron en tres grupos de edad (50-59, 60-69 y ≥ 70 años). Durante el periodo de seguimiento de 3,2 años se confirmaron seis casos de herpes zóster en el grupo de vacunados y 270 en el grupo de control (tasa de incidencia de 0,3 versus 9,1 por 1.000 personas/año). La eficacia global de la vacuna fue del 97,2 % (IC95 %: 93,7-99). Es de destacar que la protección vacunal no disminuye con la edad en el momento de la vacunación, oscilando entre el 96,8 y el 97,9 % en todos los grupos de edad. Tampoco hubo diferencias significativas en las diferentes regiones del mundo.

Las reacciones adversas leves en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en el grupo vacunado que en el grupo que recibió placebo (17 % versus 3,2 %). El dolor en el sitio de inyección fue severo en el 9,5 % (frente al 0,4 % en el placebo), pero duró solo 2 días en promedio. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de reacciones sistémicas entre ambos grupos.

Estudio ZOE-70 ⁽¹⁵⁵⁾

Participaron 13.900 sujetos \geq 70 años divididos en 6.950 en cada grupo (vacuna y placebo), que fueron seguidos durante una media de 3,7 años. Se excluyeron los inmunodeprimidos, los que tenían historia previa de zóster y los vacunados frente a varicela.

La eficacia global frente al herpes zóster fue del 89,8 % (IC_{95%}: 84,2-93,7) y fue similar en los de 70 a 79 años (90 %) y en los de 80 o más años (89,1 %). En análisis agrupados de datos de participantes de 70 años de edad o más en los dos estudios ZOE-50 y ZOE-70 (16.596 participantes), la eficacia de la vacuna contra el herpes zóster fue del 91,3 % (IC_{95%}: 86,8-94,5) y la eficacia de la vacuna contra la neuralgia posherpética fue del 88,8 % (IC_{95%}: 68,7-97,1). La eficacia no disminuyó de manera significativa en los 3 últimos años de seguimiento respecto del primero.

Las reacciones sistémicas y locales 7 días después de la inyección fueron más frecuentes entre los receptores de la vacuna que entre los del placebo (79 % frente a 29,5 %). La frecuencia y gravedad de las reacciones

no aumentó de manera significativa tras la segunda dosis. Los eventos adversos graves, las enfermedades posiblemente mediadas por el sistema inmune, ocurrieron con frecuencias similares en los dos grupos de estudio.

En enero de 2017 se ha publicado otro estudio ⁽¹⁵⁶⁾ de fase III, no aleatorio, abierto y multicéntrico, que evalúa la inmunogenicidad y la seguridad de esta vacuna frente a herpes zóster (HZ/su) de subunidad recombinante adyuvada en \geq 50 años con tratamiento médico previo de historia documentada de herpes zóster. Los 96 participantes (estratificados por edad: 50-59, 60-69 y \geq 70 años) recibieron 2 dosis de vacuna con 2 meses de separación y fueron seguidos durante otros 12 meses.

Se cumplió el objetivo de inmunogenicidad primaria, ya que la tasa de respuesta de la vacuna en el mes 3 fue del 90,2 % (IC_{95%}: 81,7-95,7). La media geométrica de las concentraciones de anticuerpos anti-gE en el mes 3 fue similar en todos los grupos de edad. El 77,9 y el 71,6 % de los participantes informaron sobre efectos adversos locales y generales, respectivamente, medidos a los 7 días. Los más comunes fueron dolor en el lugar de la inyección, fatiga, cefalea, mialgia y temblores. Los resultados fueron consistentes con los observados en otros ensayos que evaluaron HZ/su en población de edad similar sin antecedentes de herpes zóster.

La ausencia de variación significativa de protección en función de la edad obtenida con la vacuna de subunidades adyuvada contrasta

con los resultados de la vacuna viva atenuada (Zostavax®), que tuvo una menor eficacia entre los participantes mayores de 70 años. A pesar de la necesidad de dos inyecciones y de su mayor reactogenicidad, aunque tolerable, los mayores beneficios de esta vacuna en relación a la actual vacuna atenuada son los requisitos menos severos de conservación y la retención de una alta eficacia frente al herpes zóster y la neuralgia posherpética en las personas de edad más avanzada y durante el tiempo de segui-

miento. Además, a la espera de los resultados de los estudios en curso, la vacuna de subunidad recombinante sería la más adecuada en inmunocomprometidos, porque se evita el riesgo de enfermedad resultante de la replicación del virus de la vacuna. Por ello, una elevada cobertura de vacunación frente al herpes zóster puede minimizar la elevada trascendencia sanitaria y económica de esta enfermedad (antivirales, neuralgia posherpética, visitas de atención de salud y hospitalización, etc.)⁽¹⁵⁷⁾.

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.

Varicela

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 les pueda predisponer a presentar una varicela grave (enfermedades pulmonares y cardiovasculares crónicas, enfermedad cutánea diseminada y fibrosis quística, tratamientos prolongados con salicilatos).

La pauta de vacunación es de 2 dosis, espaciadas entre sí de 4 a 8 semanas.

Se deben aplicar las contraindicaciones de las vacunas vivas atenuadas.

Se valorará la vacunación en personas infectadas con VIH con recuento de linfocitos T CD4+ > 200 cel./ μ l.

Hepatitis B

Los grupos de riesgo con indicación de vacunación y la pauta de administración se indican en la tabla de recomendaciones.

Otro grupo de riesgo a considerar son los pacientes diabéticos. 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. 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 previamente frente a este virus, siendo la evidencia sobre la que se basa esta recomendación más sólida en los adultos menores de 60 años ⁽¹⁵⁸⁾.

Actualmente no es necesaria la revacunación en población inmunocompetente si se han recibido 3 dosis de vacuna con pauta correcta a cualquier edad desde el nacimiento, ni realizar anticuerpos posvacunales. Se considera que la vacunación es protectora si se consiguen valores de anti-HBs ≥ 10 U/l. Únicamente se recomienda determinar anticuerpos anti-HBs entre 1 y 3 meses después de la administración de la pauta completa de vacunación para comprobar la seroconversión en hijos de madre portadora, individuos vacunados tras la exposición al virus de la hepatitis B, personal sanitario, hemodializados, inmunodeprimidos, parejas sexuales

de portadores o personas afectas de hepatitis C crónica. Si no hay respuesta a la vacuna, se pueden administrar 3 dosis adicionales. Si con 3 dosis adicionales no se obtuviera respuesta, no se indicarán nuevas series y se considerarán no respondedores.

En pacientes con insuficiencia renal/hemodiálisis, los títulos de anti-HBs deben ser verificados anualmente, y si descienden por debajo de 10 U/l, se administrará 1 dosis de refuerzo.

Enfermedad meningocócica

Las indicaciones y pautas de vacunación se indican en la tabla de recomendaciones.

En España, la gran mayoría de los casos de enfermedad meningocócica está producida por los grupos C y B y un número muy escaso por el grupo Y. Actualmente (mayo de 2017), en España se encuentran autorizadas seis vacunas antimeningocócicas inactivadas:

- Tres conjugadas monovalentes frente al serogrupo C (Menjugate® de GSK, Meningitec® de Nuron Biotech y NeisVac-C® de Pfizer).
- Dos conjugadas tetravalentes frente a los serogrupos A, C, W135 e Y (no se dispone de datos a partir de los 65 años de edad): Menveo® de GSK y Nimenrix® de Pfizer.
- En 2013, la EMA autorizó una vacuna recombinante obtenida por tecnología de “vacunología inversa” frente al serogrupo B (Bexsero® de GSK) para la administración a personas mayores de 2 meses de edad

(no se dispone de datos en mayores de 50 años), que se encuentra disponible en las farmacias desde el 1 de octubre de 2015. El Ministerio de Sanidad estableció en abril de 2014 las indicaciones de financiación de la vacuna, modificadas en enero de 2015 ⁽¹⁵⁹⁾. En marzo de 2017, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) emitió una

opinión positiva para la autorización de la comercialización en la Unión Europea de la vacuna antimeningocócica frente al serogrupo B Trumenba® (Pfizer) en personas de 10 o más años de edad.

En inmunodeprimidos es recomendable, al menos, 1 dosis de la vacuna meningocócica tetravalente a partir de los 2 años de edad.

Recomendaciones generales de vacunación para adultos > 60 años por indicación médica o en situaciones epidemiológicas especiales

VACUNA	INDICACIONES Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN
Meningocócica	<p>Patologías asociadas a mayor riesgo de EMI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asplenia o disfunción esplénica grave (anemia falciforme). • Deficiencias del sistema del complemento o tratamiento con eculizumab (anticuerpo monoclonal dirigido al componente C5 del complemento) • Personas que han padecido un episodio de EMI, con independencia del estado previo de vacunación <p>Pauta:</p> <p>Meningococo C: 2 dosis separadas al menos 8 semanas. Se administrará un recuerdo a los 5 años y se valorarán revacunaciones periódicas cada 5 años. En función de la epidemiología, se puede sustituir la vacuna antimeningocócica C por la vacuna conjugada tetravalente A, C, Y, W135.</p> <p>Meningococo B: 2 dosis separadas al menos 4 semanas. No se ha establecido la necesidad de administración de dosis de recuerdo.</p>
	<p>Mayor riesgo de exposición:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viajeros a zonas de elevada endemicidad o en situación de epidemia por serogrupos A, C Y o W135. <p>Pauta:</p> <p>1 dosis de vacuna tetravalente conjugada. La revacunación está indicada a los 5 años, siempre que persista el riesgo de exposición.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personal de laboratorio (técnicos de laboratorio y microbiólogos) que manipulen muestras que puedan contener <i>N. meningitidis</i>. <p>Pauta:</p> <p>Meningococo A, C, Y, W135: 1 dosis de vacuna tetravalente conjugada. La revacunación está indicada a los 5 años, siempre que persista el riesgo de exposición.</p> <p>Meningococo B: 2 dosis separadas al menos 4 semanas. No se ha establecido la necesidad de administración de dosis de recuerdo.</p>

VACUNA	INDICACIONES Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN
<p>Meningocócica</p>	<p>• Contactos de un caso de EMI y en caso de brotes.</p> <p>Pauta:</p> <p>Meningococo C o A, C, Y, W135: 1 dosis de vacuna que contenga el serogrupo causante del caso o casos.</p> <p>Meningococo B: 2 dosis separadas al menos 4 semanas. La vacuna se utilizará solo en caso de aparición de más de 2 casos, en ≤ 4 semanas, en la misma institución, organización o grupo social. En brotes comunitarios (≥ 3 casos en ámbito definido en ≤ 3 meses) o en hiperendemias. Ante la aparición de casos esporádicos se recomienda la vacunación de los casos, pero no de sus contactos sanos. En estas situaciones se vacunará a los contactos cercanos con factores de riesgo.</p>
<p>Hepatitis B</p>	<p>Grupos de riesgo:</p> <p>Hepatopatías crónicas, viajes a países endémicos; receptores de transfusiones o hemoderivados de manera repetida; insuficiencia renal y hemodiálisis, contactos íntimos o convivientes de portadores de AgHBs; residentes y trabajadores en instituciones para discapacidad intelectual; reclusos y personal de instituciones penitenciarias; homosexuales y heterosexuales con múltiples contactos; enfermedades de transmisión sexual de repetición y sus parejas; trabajadores sanitarios y otros trabajos relacionados; usuarios de drogas por vía parenteral y sus parejas sexuales; personas que practican punciones percutáneas (tatuajes, acupuntura, <i>piercing</i>...).</p> <p>Pauta:</p> <p>3 dosis (0, 1, 6 meses) o pautas aceleradas con 4 dosis (0, 7, 21 días, 12 meses, o bien 0, 1, 2, 12 meses) si fuera necesario.</p> <p>Pacientes en hemodiálisis: 3 dosis de 40 μg de HBVaxPro® (0, 1, 6 meses) o bien 2 dosis juntas de 20 μg de Engerix B® en pautas de 4 dosis (0, 1, 2, 6 meses) o administrar la vacuna adyuvada de 20 μg Fendrix® en pautas de 4 dosis (0, 1, 2, 6 meses).</p>

Principales vacunas y recomendaciones para viajeros ^(160, 161)

La consulta preventiva para viajeros a destinos internacionales

La consulta médica preparatoria del viaje internacional ofrece una oportunidad única para concienciar al viajero sobre los riesgos inherentes que pueden aparecer durante el viaje. Los objetivos de la consulta preparatoria son:

- Revisar el plan de viaje del viajero, determinando los riesgos potenciales.
- Educar al viajero en anticipar y no minimizar los riesgos, y en las prácticas preventivas.
- Facilitar/prescribir las vacunas necesarias frente a las enfermedades inmunoprevenibles, la medicación profiláctica y las especialidades necesarias para el autotratamiento.
- Conseguir que el viajero sea capaz de gestionar su propia salud si debe enfrentarse a situaciones de carencia de infraestructuras o recursos sanitarios.

La realización de un viaje requiere de una adecuada preparación sanitaria de acuerdo al país de destino, la edad, el sexo, el estado de salud del viajero y el tipo de viaje, previendo aquellas necesidades que puedan ser importantes una vez en destino (tabla 10). En este sentido, la vacunación es una medida muy importante en la prevención de algunas enfermedades infecciosas.

Valoración especializada

La valoración especializada se realiza en los Centros de Vacunación Internacional (www.msc.es/salud/exterior/consejos/centros/home.htm) dependientes de los Servicios de Sanidad Exterior. Estos centros son los únicos autorizados por la OMS para la certificación y administración de vacunas sujetas a Reglamentación Sanitaria Internacional: fiebre amarilla (única vacuna obligatoria).

El carácter epidémico y cambiante de las enfermedades importadas exige una información periódica actualizada. La OMS (*International Travel and Health*) y los CDC (*Health Information for International Travel*) editan anualmente un manual, y lo actualizan con publicaciones periódicas semanales (*Weekly Epidemiological Record*, de la OMS, y el denominado “*Blue Sheet*”, de CDC), a los cuales se puede acceder vía internet (<http://www.cdc.gov/travel/index.htm>, <http://www.who.int/ith>).

La fecha de inicio del viaje, al ser difícil de modificar, es un factor condicionante, y además, las vacunas precisan un tiempo variable (mínimo entre 10 y 14 días) para dar la protección adecuada. Por ello, es recomendable planificar todos los aspectos sanitarios de prevención de la enfermedad, como mínimo, con una antelación de 4-6 semanas antes de la fecha de partida.

TABLA 10 CONSULTA PREPARATORIA DEL VIAJE: DETERMINACIÓN DE FACTORES DE RIESGO

POR RAZÓN DEL ESTADO DE LA SALUD	
Historial médico	<ul style="list-style-type: none"> • Edad. • Sexo. • Enfermedades de base. • Alergias (especialmente a vacunas, proteína de huevo, látex). • Medicación instaurada.
Situaciones especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Embarazo. • Lactancia. • Discapacidad. • Inmunocomprometidos. • Edad avanzada. • Patología psiquiátrica. • Cirugía reciente. • Evento cardiovascular reciente. • Evento cerebrovascular reciente.
Registro de vacunaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunizaciones por calendario. • Inmunizaciones propias del viajero.
Experiencias previas en viajes	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis frente a malaria. • Experiencia con la altura. • Enfermedades padecidas en viajes anteriores.
POR RAZÓN DEL PLAN DE VIAJE	
Itinerario	<ul style="list-style-type: none"> • Países, regiones específicas. • Entorno rural, urbano.
Tiempo	<ul style="list-style-type: none"> • Duración del viaje. • Estación del año.
Motivo del viaje	<ul style="list-style-type: none"> • Turismo. • Negocios. • Visita a familiares y amigos. • Voluntariado, misionero, militar. • Investigación, educación. • Aventura. • Peregrinaje. • Adopción. • Voluntariado/turismo sanitario.
Estilo	<ul style="list-style-type: none"> • Viajero independiente o grupo organizado. • Presencia de estándares de higiene en destino. • Transportes. • Residencia (hoteles, casas particulares, tienda de campaña, otros).
Actividades especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Apoyo en desastres. • Alpinismo, grandes alturas. • Buceo. • Cruceros. • <i>Rafting</i>, deportes extremos.

**RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN A VIAJEROS
SUSCEPTIBLES SEGÚN DESTINO**

VACUNA	RECOMENDACIÓN
Difteria, tétanos, tos ferina	<ul style="list-style-type: none"> • Difteria: zonas endémicas (India, Indonesia, Irán, Pakistán, Nepal, Nigeria y países de la antigua Unión Soviética). • Tétanos: distribución universal. • Tos ferina: es frecuente en países donde la vacunación no es sistemática. • No vacunados: 3 dosis por vía intramuscular, en pauta 0, 1, 6 meses. • En caso de viajeros a áreas sin accesibilidad a atención médica, que hubieran recibido previamente 5 dosis, administrar 1 dosis de recuerdo de Td siempre que la última dosis de vacuna se hubiera administrado 10 o más años antes.
Poliomielitis inactivada	<ul style="list-style-type: none"> • Viajeros a zonas endémicas o epidémicas (http://www.polioeradication.org/Infectedcountries.aspx). • Los no vacunados deben completar una serie de 3 dosis de vacuna 1 mes antes de la partida. Los vacunados que recibieron la última dosis de la vacuna > 12 meses antes del inicio del viaje deben recibir 1 dosis de refuerzo. • A todos los viajeros que se les vacune se les suministrará un Certificado de Vacunación Internacional o profilaxis (RSI2005) que acredita la vacunación, y que podrá ser exigido en los países señalados.
Gripe	<ul style="list-style-type: none"> • Viajeros > 50 años o con alto riesgo de complicaciones relacionadas con la gripe, no vacunados en otoño-invierno anterior: viajes a los trópicos, viajes organizados con grandes grupos (cualquier periodo del año) y viajes al hemisferio sur en abril-septiembre. • Administrar 1 dosis de vacuna, 2 semanas antes del viaje.

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN A VIAJEROS SUSCEPTIBLES SEGÚN DESTINO <i>(Continuación)</i>	
VACUNA	RECOMENDACIÓN
Hepatitis A	<ul style="list-style-type: none"> • Viajeros (nacidos a partir de 1966) a zonas endémicas (todo el mundo, excepto Canadá, Estados Unidos, norte y oeste de Europa, Australia, Nueva Zelanda y Japón), especialmente fuera de las rutas turísticas habituales o en estancias prolongadas. • Una dosis 2 semanas antes del viaje. Para garantizar la inmunidad a largo plazo, una segunda dosis a los 6-12 meses.
Fiebre tifoidea	<ul style="list-style-type: none"> • Viajeros a zonas endémicas (subcontinente indio, sudeste asiático, Oriente Medio, África y ciertas zonas de América central y del sur) y fuera de las rutas habituales, en viajes de larga estancia (> 4 semanas) o en zonas con brote epidémico. Muy recomendable su uso en adultos inmigrantes de áreas endémicas, antes de visitar a parientes y amigos. • Pauta de vacuna vía oral (Ty21a): 3 cápsulas, en días alternos al menos 7 días antes del viaje. En Europa y Australia se recomienda tomar la vacuna cada 3 años en las personas que vivan en áreas endémicas bajo condiciones de repetidas o continuas exposiciones a <i>Salmonellas</i> y cada año en personas que vivan en países no endémicos y viajen a otros que sí lo son. • Pauta de vacuna inactivada parenteral: una sola dosis intramuscular o subcutánea al menos 2 semanas antes del viaje. Dosis de refuerzo cada 3 años.
Hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> • Viajero de larga estancia (> 6 meses), particularmente si es cooperante sanitario cuando viaja a áreas de endemicidad intermedia o elevada (este y sudeste de Asia, Oriente Medio, África, cuenca amazónica y Sudamérica, excepto cono sur). • Viajeros que vayan a tener relaciones sexuales (sin protección) con personas potencialmente infectadas. • Viajeros que probablemente puedan necesitar cuidados médicos, dentales u otros tratamientos en centros sanitarios locales. • Pueden utilizarse pautas rápidas (0-1-2-12 meses) o ultrarrápidas (0-7-21 días y recuerdo a los 12 meses).
Hepatitis A + B	<ul style="list-style-type: none"> • Vacuna combinada de elección en caso de susceptibilidad a los dos virus. • Puede utilizarse pauta rápida: 0-7-21 días y recuerdo a los 12 meses.

VACUNA	RECOMENDACIÓN
Fiebre amarilla	<ul style="list-style-type: none"> • Viajeros a zonas endémicas incluso en visitas cortas a zonas urbanas (gran parte de Sudamérica tropical y África subsahariana entre los paralelos 15° N y 15° S). Esta vacuna se exige al entrar directamente en ciertos países endémicos y en ocasiones en países no endémicos si se procede de áreas infectadas. • Generalmente no se administra a mayores de 60 años. • En África del oeste la época del año de mayor riesgo es de julio a octubre (final de la temporada de lluvias hasta el inicio de la estación seca). En Brasil, la mayor transmisión del virus se produce durante la época de lluvias (enero-marzo). • Países que exigen el certificado de vacunación como requisito de entrada: http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-YellowFever.aspx. • El certificado es válido desde el 10.º día de la primovacunación y desde el día siguiente de la revacunación (indicada cada 10 años). Muchos países exigen este certificado a viajeros procedentes de áreas infectadas o a aquellos que han estado en tránsito en dichas áreas. • Pauta: 1 dosis (0,5 ml) de vacuna viva atenuada (Stamaril®) vía subcutánea o intramuscular. Dosis de recuerdo: no son necesarias. El 11 julio de 2016, el Reglamento Sanitario Internacional estableció la validez de la primovacunación para toda la vida.
Enfermedad meningocócica	<ul style="list-style-type: none"> • Obligatoria (vacuna tetravalente ACYW135) para los peregrinos a La Meca para la Hadj y Umra (Arabia Saudita). • Viajeros a zonas con epidemias causadas por serogrupos A, C, Y o W135. • Viajeros a zonas endémicas (países del “cinturón de la meningitis”) en el África subsahariana, desde Senegal a Etiopía; generalmente durante todo el año, especialmente durante los meses de noviembre a junio (época seca): Kenia, Uganda, República Centroafricana, Camerún, Nigeria, Costa de Marfil, Liberia, zonas del norte de Sierra Leona, Gambia, Guinea, Togo, Benín, sur de Senegal, Malí, Níger, Chad, Sudán y suroeste de Etiopía. Estas áreas se han extendido hacia el sur (Burkina Faso, Burundi, Tanzania y Zambia). • Una dosis de 0,5 ml por vía intramuscular, como mínimo 2 semanas antes del viaje.

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN A VIAJEROS SUSCEPTIBLES SEGÚN DESTINO <i>(Continuación)</i>	
VACUNA	RECOMENDACIÓN
Rabia	<ul style="list-style-type: none"> • Viajeros de estancia prolongada (> 30 días) a zonas endémicas (http://www.who.int/globalatlas/default.asp, http://www.who-rabies-bulletin.org/). Viajeros con riesgo ocupacional de exposición (zoólogos, veterinarios, naturistas, geólogos, espeleólogos, etc.). • Pauta preexposición en personas no vacunadas previamente: 3 dosis (de 1 ml) vía intramuscular (días 0, 7 y 21 o 28). Dosis de recuerdo cada 2-5 años. • La vacuna preexposición no exime de la necesidad de vacunarse en caso de mordedura por animal susceptible de transmitir la rabia.
Cólera	<ul style="list-style-type: none"> • Cooperantes en situaciones de catástrofe o trabajadores humanitarios en áreas altamente endémicas y en condiciones higiénico-sanitarias inadecuadas. Viajeros que hacen viajes prolongados fuera de su ruta turística. • En 1973, la vacuna contra el cólera fue suprimida del Reglamento Sanitario Internacional como vacuna obligatoria. • También está admitida como profilaxis de la diarrea del viajero, por su reacción cruzada con el <i>E. coli</i> enterotoxigénico, ofreciendo protección durante 3 meses después de su toma. • Pauta de la vacuna WC/rBS (Dukoral®): 2 dosis vía oral, separadas al menos 7 días. Si han transcurrido más de 6 semanas entre dosis, se debe reiniciar el ciclo primario de inmunización. La inmunización debe haberse realizado por completo al menos 1 semana antes de la exposición potencial al <i>V. cholerae</i> O1. Dosis de recuerdo a los 2 años si se permanece en área de riesgo.

VACUNA	RECOMENDACIÓN
Encefalitis japonesa	<ul style="list-style-type: none"> • Viajeros que visiten zonas rurales agrícolas, con alta exposición a picaduras de mosquitos, con estancias superiores a 1 mes. • Las zonas y el periodo de riesgo se pueden consultar en: https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/japanese-encephalitis#4644. • Pauta: 2 dosis de 0,5 ml (Ixiaro®), vía intramuscular, separadas 4 semanas. Completar la pauta al menos 7 días antes de entrar en la zona de riesgo. En 18-65 años de edad existe una pauta rápida de 2 dosis (0 y 7 días). Dosis de refuerzo a los 12-24 meses.
Encefalitis centroeuropea	<ul style="list-style-type: none"> • Viajeros a zonas rurales o forestales del norte, centro y este de Europa (Alemania, Austria, Croacia, Eslovaquia, Eslovenia, Finlandia, Hungría, Noruega, Polonia, República Checa, Rusia, Suecia, Suiza), de abril a noviembre, en especial a personas que practican acampada. Las zonas de riesgo se pueden consultar en http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/emerging_and_vector-borne_diseases/tick_borne_diseases/tick_borne_encephalitis/pages/index.aspx. • Pauta: 3 dosis 0,5 ml, vía intramuscular. Primera dosis, la segunda entre 1 y 3 meses tras la primera, y la tercera, de 6 a 15 meses después de la segunda dosis. Pautas aceleradas: 0, 7, 21 días más una cuarta dosis a los 12-18 meses. Dosis de refuerzo cada 3-5 años si se permanece en área de riesgo.

Recomendaciones para la prevención de otras enfermedades

En la consulta preparatoria del viaje, junto con el estado de las vacunaciones comentado, deben tenerse en cuenta estos otros aspectos:

Profilaxis antipalúdica

- Determinación del riesgo de malaria.
- Establecer medidas de protección.
- Recomendación de quimioprofilaxis.

Diarrea del viajero

- Estrategias para evitar/minimizar la diarrea.
- Prescripción de antibióticos para autotratamiento.

Otras enfermedades transmitidas por vectores

- Establecer riesgos en el itinerario y precauciones frente a picaduras de insectos.

Mal de montaña

- Determinar el riesgo en el itinerario.
- Recomendar medidas preventivas (ascenso gradual, hidratación adecuada y medicación para prevenir y tratar).

Otros riesgos medioambientales

- Relativos a la fauna local (mordeduras, transmisión de enfermedades).
- Riesgos por parásitos que pueden atravesar la piel sin el calzado adecuado.
- Baños al aire libre en zonas con riesgo de esquistosomiasis o leptospirosis.
- Exposición al sol.

Salud sexual y enfermedades de transmisión sanguínea

- Prevenir al viajero de actividades y comportamientos de riesgo que puedan facilitar la transmisión de una enfermedad sexual, embarazos no deseados o una infección de transmisión sanguínea.
- Uso de preservativos en caso de actividad sexual.

Bibliografía

1. General Recommendations on Immunization. MMWR. Recommendations and reports 2011 january 28;60(RR02):1-60.
2. Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP. Aspectos generales de la vacunación. El acto de la vacunación, antes, durante y después. Visita realizada en marzo de 2017. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-5>.
3. Australia Government. Department of Health. Fundamentals of immunization. In: The Australian Immunization Handbook. 10th ed. 2013.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J (eds.). Chapter 2 General Recommendations on Immunization. 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2012. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf>.
5. DeStefano F, Goodman RA, Noble GR, McClary GD, Smith SJ, Broome CV. simultaneous administration of influenza and pneumococcal vaccines. JAMA. 1982;247:2551-4.
6. CDC. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR. 2006;55(RR-17).
7. Centers for Disease Control and Prevention. Guide to Vaccine Contraindications and Precautions.2008. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/downloads/contraindications-guide-508.pdf>.
8. Forcada Segarra JA. El Acto Vacunal. Vacunas. Investigación y Práctica. 2014;15(Supl.1): 272-83. Visita realizada en marzo de 2017. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-vacunas-72-pdf.S1576988714700883-S300>.
9. Leroux-Roels G. Unmet needs in modern vaccinology: Adjuvants to improve the immune response. Vaccine. 2010;28S:C25-36.
10. Vaccination Procedures. The Australian Immunisation Handbook. 10th Ed. (updated June 2015).
11. Guía de Bioseguridad para los profesionales sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. 2015. Visita realizada en marzo de 2017. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/guiabioseg.pdf>.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Storage & Handling TOOLKIT. May 2014.
13. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Clin Infect Dis. 2014 Feb;58(3):309-18.
14. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. Lancet Infect Dis. 2002;2:659-66.

15. Aspinall R, Del Giudice G, Effros RB, Grubeck-Loebenstein B, Sambhara S. Challenges for vaccination in the elderly. *Immun Ageing*. 2007;4:9.
16. 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;27:3240-4.
17. National Foundation for Infectious Diseases. Call to Action: Integrating Vaccines for Adults into Routine Care. Disponible en: www.nfid.org/pdf/publications/adultimmcta.pdf.
18. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/key_messages (acceso marzo 2013).
19. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20138> (acceso marzo de 2013).
20. Ministerio de Sanidad y Política Social. Coberturas de Vacunación. Datos estadísticos. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm#decimo>.
21. Ministerio de Sanidad y Política Social. Indicadores Clave del Sistema Nacional de Salud, 2008-2012. Disponible en https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/docsInclaSNS/P_ESPANNA_2008_2012_SF.xls.
22. Vacunación antigripal y antineumocócica. Evaluación de la temporada 2015/2016. Consejería de Sanidad de la Región de Murcia. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/333514EvaluacionCampanadegripeyneumococo2015-6.pdf>.
23. Dirección General de Salud Pública. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad. Madrid. Enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid, año 2015. Sistema de Vigilancia de EDO. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. n.º 6. Volumen 22. Junio 2016.
24. Clark TC, Ward BW, Norris T, Schiller JS. Early Release of Selected Estimates Based on Data from the National Health Interview Survey, January-September 2016. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics vaccination. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/earlyrelease201702_about.pdf.
25. Estudio de Conocimiento y Actitudes en la Vacunación del Adulto. The Nielsen Company para GESVA, 2007. Disponible en: 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.
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. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2015-2016 (Desde la semana 40/2015 hasta la semana 20/2016). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fdenfermedades/pdf_2016/Informe_Vigilancia_GRIPE_2015-2016_v28072016.pdf.
35. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis.* 2000;181:831-7.
36. Reina J. Las vacunas cuatrivalentes frente a la gripe estacional. ¿Son la solución definitiva? *Med Clin (Barc).* 2014;142(8):355-7.
37. Van Bellinghen LA, Meier G, Van Vlaenderen I. The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: A lifetime multi-cohort model. *PLoS One.* 2014;9:e98437.
38. Amos García, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano R. Análisis coste-efectividad de la vacuna antigripal tetravalente en España. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2016;12(9):2269-77.
39. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD001269.
40. Castilla J, Godoy P, Domínguez A, Martínez-Baz I, Astray J, Martín V, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory-confirmed influenza. *Clin Infect Dis.* 2013;57:167-75.
41. Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(7):480-90.
42. Díaz Granados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2014 August 14;371:635-45. doi: 10.1056/NEJMoa1315727.
43. Chi RC, Rock MT, Neuzil KM. Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccination in healthy older adults. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1331-8.
44. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. *JAMA.* 1994;272:1661-5.
45. 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;348:1322-32.
46. Salleras L, Arrazola P, Bayas JM, Campins M, Castrodeza J, Domínguez A, 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. *Medicina Preventiva.* 2014;20(2,3,4):1-273.

47. 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:S11-18.
48. Jackson LA, Neuzil KM. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, ed. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier. 2008;569-604.
49. Marrie TJ. Pneumococcal pneumonia: epidemiology and clinical features. *Sem Respir Infect*. 1999;14:227-36.
50. Fedson DS, 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;10(8):1143-67.
51. Centers for Disease Control and Prevention. 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):1102-6.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Fedson DS, Musher DM. Vacunación antineumocócica de polisacáridos capsulares. En: Plotkin SA, Orenstein WB, Picazo JJ, editores. *Vacunas 1.ª ed*. Madrid: Editorial Médica; 2004;545-64.
56. WHO. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. 2014.
57. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Stockholm: ECDC; 2017.
58. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragoneses-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):1012-20.
59. Del Amo E, Esteva C, Hernández-Bou S, Galles C, Navarro M, Sauca G, et al. Serotypes and Clonal Diversity of *Streptococcus pneumoniae* Causing Invasive Disease in the Era of PCV13 in Catalonia, Spain. *PLoS One*. 2016 Mar 8;11(3):e0151125. PMC web 5 May 2017.
60. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2014. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid*. N.º 5. Volumen 21. Mayo 2015. En <http://www.madrid.org>.
61. Lynch JP, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae*: Epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:217-25.
62. Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015.

63. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2015. Page last reviewed: November 15, 2016.
64. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2015. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):214-23.
65. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL; AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. Ed Philip C. Hill. *PLoS One*. 2013;8(4):e60273. PMC web 5 May 2017.
66. Scott JA, Hall AJ, Dagan R, Dixon JMS, Eykyn SJ, Fenoll A, et al. Serogroup-specific epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*: Associations with age, sex, and geography in 7,000 episodes of invasive disease. *Clin Infect Dis*. 1996;22:973-81.
67. World Health Organization. Pneumococcal disease. <http://www.who.int/ith/diseases/pneumococcal/en/>. Accessed 28 Apr 2017.
68. Vila-Córcoles Á, Ochoa-Gondar O. Enfermedad neumocócica en el adulto: niveles de riesgo y recomendaciones de vacunación. *Aten Primaria*. 2017;49(2):111-7.
69. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016-Invasive pneumococcal disease. Stockholm: ECDC; 2016.
70. Centro Nacional de Epidemiología. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2014.
71. Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Hernández S, Muñoz-Almagro C, Pallarés R, et al. Sistema de notificació microbiològica de Catalunya. Epidemiologia de la malaltia pneumocòccica invasiva a Catalunya. Informe 2012-2014.
72. Huang SS, Johnson KM, Ray GT, Wroe P, Lieu TA, Moore MR, et al. Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States. *Vaccine*. 2011 Apr 18;29(18):3398-412.
73. 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.
74. España PP, Capelastegui A. Neumonía adquirida en la comunidad de carácter grave: valoración y predicción. *Medicina respiratoria*. 2008;(1)3:7-17.
75. Moore M, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):301-9.
76. Alari A, Chaussade H, Domenech De Cellès M, Le Fouler L, Varon E, Opatowski L, et al. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal Meningitis Cases in France between 2001 and 2014: A Time Series Analysis. *BMC Med*. 2016 Dec 21;14(1):211. PMC web. 30 Apr 2017.

77. Weiss S, Falkenhorst G, Van der Linden M, Imöhl M, Von Kries R. Impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012. *Euro Surveill.* 2015;20(10):21057.
78. Harboe Z, Dalby T, Weinberger D, Benfield T4, Mølbak K5, Slotved HC, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis.* 2014;59(8):1066-73.
79. Moore C, Paul J, Foster D, Mahar SA, Griffiths D, Knox K, et al. Reduction of invasive pneumococcal disease 3 years after the introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the Oxfordshire Region of England. *J Infect Dis.* 2014;210(7):1001-11.
80. Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, Pérez-Trallero E, Gil P, De la Cámara R, et al. Consenso sobre la vacunación antineumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter.* 2013;26:232-52.
81. Centro Nacional de Epidemiología. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica, 2015. Madrid, enero de 2017.
82. Centro Nacional de Epidemiología. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2014. Madrid, 2015. Enero de 2017.
83. Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, et al.; Working Group for Surveillance of the Pneumococcal Disease in Navarre. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine.* 2014 May 7;32(22):2553-62.
84. Payeras A, Peñaranda M, Íñigo A, Garau M, Luis Pérez J, Gallegos C, et al. Pneumococcal infections in elderly patients attending hospital since PCV-13 authorization in Spain. *Infect Dis (Lond).* 2017 Jan;49(1):71-80. Epub 2016 Aug 11.
85. Steens A, Verstrheim D, Aaberge I, Wiklund BS, Storsaeter J, Riise Bergsaker MA, et al. A review of the evidence to inform pneumococcal vaccine recommendations for risk groups aged 2 years and older. *Epidemiol Infect.* 2014;142:2471-82.
86. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017;5:e51-59.
87. 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.
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;325:1453-60.
89. Protection of adults from invasive pneumococcal disease (IPD) by means of active immunization with currently licensed vaccine PNEUMOVAX® 23 (PPV23). FDA. Disponible en https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/5.4188B2_4b.pdf.
90. WHO. www.who.int/immunization/PPV23_Additional_summary_Duration_protection_revaccination.Pdf.
91. Renschmidt C, Harder T, Wichmann O, Bogdan Ch, Falkenhorst G. Effectiveness, immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine revaccinations in the elderly: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2016;16:711.

92. Moberley S, Holden J, Tatham D, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD000422.
93. Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, Rodríguez-Blanco T, Gómez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis.* 2014;58:909-17.
94. Lazarus R, Clutterbuck E, Ly-Mee Yu, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. A Randomized Study Comparing Combined Pneumococcal Conjugate and Polysaccharide. *Clin Infect Dis.* 2011 Mar 15;52(6):736-42. doi: 10.1093/cid/cir003.
95. Campins Martí M. Vacunas antineumocócicas. Nuevas vacunas conjugadas para el adulto. *Eimc.* 2015;33(9):617-24.
96. Namkoong H, Funatsu Y, Oishi K, Akeda Y, Hiraoka R, Takeshita K, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of polysaccharide and protein-conjugated pneumococcal vaccines among the elderly aged 80 years or older in Japan: An open-labeled randomized study. *Vaccine.* 2015;33(2):327-32.
97. Fenoll A, Cercenado E, Ardanuy C, Marco F, Fleites A, López-Hontagas JL, et al. Distribution of serotypes causing invasive pneumococcal disease in adults in 2010-2013 in Spain. The Odin Study. Presentado en el 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona, Spain. 10-13 May 2014.
98. Menéndez R, Torres A, España P, Pérez-Trallero E, López-Hontagas JL, Marco F, et al. Pneumococcal serotypes causing community-acquired pneumonia among hospitalized adults in Spain using a new urinary antigen detection (UAD) test. The CAPA study. Presentado en el European Respiratory Society International Congress 2014. Munich, Germany, 6-10 September 2014. Disponible en: http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P1810#. Consultado el 15 de abril de 2017.
99. Centers for Disease Control and Prevention. 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 Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:816-9.
100. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372:1114-25.
101. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:822.
102. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:944.

103. Grupo de trabajo recomendaciones Td 2017. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de vacunas Td. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017.
104. Tetanus Surveillance - United States, 2001-2008. *MMWR*. 2011 April 1;60(12):365-9.
105. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Epidemiología del tétanos en España. 2005-2015. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd.enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2017/RENAVE-vigilancia-tetanos_2005.2015.pdf.
106. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Situación de la tos ferina en España 2005-2016. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd.enfermedades/pdf_2016/INFORME_Tos_ferina_Espana_2005-2016.pdf.
107. Libster R, Edwards KM. Re-emergence of pertussis: What are the solutions? *Expert Rev Vaccines*. 2012;11:1331-46. Erratum in *Expert Rev Vaccines*. 2013;12:240-2.
108. Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. Vacuna de la tos ferina. Reemergencia de la enfermedad y nuevas estrategias de vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(3):190-6.
109. Heymann AD, Chodick G, Karpati T, Kamer L, Kremer E, Green MS, et al. Diabetes as a risk factor for herpes zoster infection: results of a population-based study in Israel. *Infection*. 2008;36:226-30.
110. Guignard AP, Greenberg M, Lu C, Rosillon D, Vannappagari V. Risk of herpes zoster among diabetics: a matched cohort study in a US insurance claim database before introduction of vaccination, 1997-2006. *Infection*. 2014 Aug;42(4):729-35.
111. Ke CC, Lai HC, Lin CH, Hung CJ, Chen DY, Sheu WH, et al. Increased Risk of Herpes Zoster in Diabetic Patients Comorbid with Coronary Artery Disease and Microvascular Disorders: A Population-Based Study in Taiwan. *PLoS One*. 2016 Jan 11;11(1):e0146750.
112. Suaya JA, Chen SY, Li Q, Burstin SJ, Levin MJ. Incidence of herpes zoster and persistent post-zoster pain in adults with or without diabetes in the United States. *Open Forum Infect Dis*. Access published July 3, 2014.
113. Schmader K, George LK, Burchett BM, Hamilton JD, Pieper CF. Race and stress in the incidence of herpes zoster in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46:973-7.
114. Schmader K, Studenski S, MacMillan J, Grufferman S, Cohen HJ. Are stressful life events risk factors for herpes zoster? *J Am Geriatr Soc*. 1990;38:1188-94.
115. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis*. 2004;4:26-33.
116. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology*. 2013;81(10):928-30.
117. Lukas K, Edte A, Bertrand I. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality of life: patient-reported outcomes in six European countries. *Z Gesundh Wiss*. 2012;20:441-51.
118. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(2):88-93.

119. Cisterna R ed. Documento de Consenso en Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-herpética. Asociación de Microbiología y Salud (AMYS). 2014.
120. Johnson RW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9:21-6.
121. Jeon YH. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: practical consideration for prevention and treatment. *Korean J Pain*. 2015;28(3):177-84.
122. Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician*. 2000;61:2437-44.
123. Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and managing postherpetic neuralgia. *Drugs Aging*. 2012;29:863-9.
124. Opstelten W, Zaal MJ. Managing ophthalmic herpes zoster in primary care. *BMJ*. 2005;331:147-51.
125. Wagner G, Klinge H, Sachse MM. Ramsay Hunt syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(4):238-44.
126. Yawn BP, Wollan PC, Nagel MA, Gilden D. Risk of Stroke and Myocardial Infarction After Herpes Zoster in Older Adults in a US Community Population. *Mayo Clin Proc*. 2016 Jan;91(1):33-44.
127. Minassian C, Thomas SL, Smeeth L, Douglas I, Brauer R, Langan SM. Acute Cardiovascular Events after Herpes Zoster: A Self-Controlled Case Series Analysis in Vaccinated and Unvaccinated Older Residents of the United States. *PLoS Med*. 2015 Dec 15;12(12):e1001919.
128. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population based follow-up study. *Stroke*. 2009;40(11):3443-8.
129. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, San Martín-Rodríguez M, Díez-Domingo J. Herpes zoster hospitalizations in Valencia region of Spain 2007-2014. *Waidid Congreso*. 18-20 February 2016. Milan (Italy).
130. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, San Martín-Rodríguez M, Díez-Domingo J. Herpes zoster rehospitalizations in Valencia region of Spain 2007-2014. *Waidid Congreso*. 18-20 February 2016. Milan (Italy).
131. 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.
132. Fashner J, Bell AL. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Phys*. 2011;83(12):1432-7.
133. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17:1113-23.
134. Li Q, Chen N, Yang J, Zhou M, Zhou D, Zhang Q, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD006866.
135. Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis*. 2010 Jul 15;51(2):197-213.
136. Prevention of Herpes Zoster Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and Reports*. 2008 June 6;57(RR-5).

137. European Medicines Agency. Zostavax (shingles [herpes zoster] vaccine [live]): EU summary of product characteristics; 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000674/WC500053457.pdf.
138. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A Vaccine to prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in older adult. *N Engl J Med.* 2005;352:2271-84.
139. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in person aged 50-59 years. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):922-8.
140. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1320-8.
141. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):900-9.
142. Tseng HF, Liu A, Sy L, Marcy SM, Fireman B, Weintraub E, et al. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. *J Intern Med.* 2012 May;271(5):510-20.
143. Díez-Domingo J, Weinke T, García de Lomas J, Meyer CU, Bertrand I, Eymin C, et al. Comparison of intramuscular and subcutaneous administration of a herpes zoster live-attenuated vaccine in adults aged ≥ 50 years: a randomised non-inferiority clinical trial. *Vaccine.* 2015;33(6):789-95.
144. Stefanati A, Valente N, Lupi S, Previsto S, Giordani M, Gabutti G. Herpes zoster vaccination in the elderly subjects: improving awareness and uptake. *Patient Intelligence.* 2015;7:15-20.
145. Gagliardi AMZ, Andriolo BNG, Torloni MR, Soares BGO. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 3;3:CD008858.
146. Van Epps P, Schmader KE, Canaday DH. Herpes Zoster Vaccination: Controversies and Common Clinical Questions. *Gerontology.* 2016;62(2):150-4.
147. Cunningham AL. The herpes zoster subunit vaccine. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(2):265-71.
148. Didierlaurent AM, Laupèze B, Di Pasquale A, Hergli N, Collignon C, Garçon N. Adjuvant system AS01: helping to overcome the challenges of modern vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2017 Jan;16(1):55-63.
149. Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, Rombo L, Van den Hoek JA, Richardus JH, et al. Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. *Vaccine.* 2014;32(15):1745-53.
150. Chlibek R, Bayas JM, Collins H, De la Pinta ML, Ledent E, Mols JF, et al. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults ≥ 50 years of age. *J Infect Dis.* 2013;208(12):1953-61.
151. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schurmann D, Kegg S, Stoll M, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 2014;211(8):1279-87.

152. Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, Dadwal SS, Papanicolaou GA, Shea TC, et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2014;124(19):2921-9.
153. Chlibek R, Pauksens K, Rombo L, Van Rijckevorsel G, Richardus JH, Plassmann G, et al. Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine*. 2016;34:863-8.
154. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Díez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372:2087-96.
155. Cunningham A, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang J, Díez-Domingo J, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med*. 2016;375:1019-32.
156. Godeaux O, Kovac M, Shu D, Gruppig K, Campora L, Douha M, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults ≥ 50 years of age with a prior history of herpes zoster: a phase III, non-randomized, open-label clinical trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 May 4;13(5):1051-8.
157. Neuzil KM, Griffin MR. Preventing Shingles and Its Complications in Older Persons. *N Engl J Med*. 2016;375:1079-80.
158. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of Hepatitis B Vaccination for Adults with Diabetes Mellitus: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Dec 23;60(50):1709-11.
159. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Adenda. Modificación en Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B. Grupo de Trabajo "Uso de 4CMenB en situaciones especiales". Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Enero de 2015.
160. Vacunación en adultos y mayores. Guía Práctica y Protocolos de actuación. www.segg.es.
161. Yellow Book. Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov.

