



Sociedad Española
de Geriátría y Gerontología

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS Y MAYORES Y CALENDARIOS VACUNALES

2019-2020

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



RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS Y MAYORES Y CALENDARIOS VACUNALES

2019-2020



Sociedad Española
de Geriatria 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

Diseño, realización y 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: 978-84-7867-697-2

Depósito Legal: M-19904-2019

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 Geriatría y Gerontología

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS Y MAYORES Y CALENDARIOS VACUNALES

2019-2020

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. Jefe de Servicio de Geriátría del Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.
- **Dra. Rosa López Mongil**
Especialista en Geriátría. Centro Asistencial Dr. Villacián. Valladolid.
- **Dr. José Antonio López Trigo**
Presidente de la SEGG. Especialista en Geriátría. Ayuntamiento de Málaga.
- **Dr. Alberto Mariano Lázaro**
Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Responsable de la Unidad de Epidemiología del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid.
- **Dra. Gloria Mato Chaín**
Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Responsable de la Unidad de Vacunación del Adulto. Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid.
- **Dr. Norberto Moreno Villajos**
Gerente de la SEGG.
- **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 11

Fundamentos generales en vacunación 13

1. Edad de administración 13
2. Tipos de vacunas 13
3. Intervalos de administración 15
 - 3.1 Intervalos de administración entre diferentes dosis de una misma vacuna 15
 - 3.2 Intervalos de administración entre dosis de diferentes vacunas 16
4. Coadministración de vacunas y otros productos inmunobiológicos 18
5. Intercambio de vacunas entre diferentes preparados comerciales 18
6. Contraindicaciones y precauciones 19
 - 6.1 Contraindicaciones 19
 - 6.2 Precauciones 19
 - 6.3 Falsas contraindicaciones 19
7. Vías y técnica de administración de las vacunas 20
 - 7.1 Vía inyectable 20
 - 7.2 Vía oral 22
 - 7.3 Higiene y seguridad en la administración de las vacunas 22
8. Seguridad vacunal 22
 - 8.1 Sistemas de vigilancia de la seguridad vacunal 23
 - 8.2 Reacciones adversas y su prevención 23
9. Manipulación y conservación de vacunas 24
10. Pacientes con alteraciones del sistema inmunitario 25
 - 10.1 Antes de la situación de inmunocompromiso 25
 - 10.2 Durante la situación de inmunocompromiso 25
 - 10.3 Considerar la vacunación del entorno del paciente 26

Retos en la vacunación de los adultos mayores de 60 años 27

1. Envejecimiento de la población en España 27
2. Envejecimiento satisfactorio y mayor susceptibilidad frente a enfermedades infecciosas 28
3. Importancia de la vacunación como estrategia de prevención en las personas mayores 29

Vacunación antigripal	33
1. Epidemiología de la gripe	33
2. Características clínicas de la gripe	34
3. Impacto sanitario y social de la gripe	35
3.1 Brotes	35
3.2 Hospitalización	36
3.3 Mortalidad	36
4. La vacunación, clave para el control de la gripe	37
4.1 Composición de la vacuna antigripal para la temporada 2019-2020 en el hemisferio norte	37
4.2 Necesidad de vacunas tetravalentes	39
4.3 Vacunas autorizadas en España	41
4.4 Pauta de vacunación	41
4.5 Efectividad vacunal	42
4.6 Seguridad vacunal	43
4.7 Recomendaciones oficiales de vacunación antigripal	44
4.8 Coberturas de vacunación	45
5. Vacunación antigripal: recomendaciones de la SEGG	46
Vacunación frente a neumococo	49
1. Introducción	49
2. Microbiología	49
3. Magnitud de la enfermedad neumocócica invasora (ENI)	51
4. Evolución de la carga de enfermedad neumocócica en el adulto tras la introducción de las vacunas conjugadas en población pediátrica	52
5. Vacunas disponibles frente a neumococo	54
5.1 Vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente	54
5.2 Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente	56
6. Estrategias de vacunación antineumocócica en el adulto	57
6.1 Análisis de coste-efectividad	58
7. Conclusiones y recomendaciones de la SEGG	59
Vacunación frente a la difteria, tétanos y tos ferina	63
1. Epidemiología	63
1.1 Difteria	63
1.2 Tétanos	64
1.3 Tos ferina	65
2. Vacunas disponibles para la inmunización del adulto	67
2.1 Vacuna Td	67
2.2 Vacuna dTpa	67

3. Vacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina: recomendaciones de la SEGG	68
3.1 Indicaciones de la vacuna Td	68
3.2 Indicaciones de la vacuna dTpa	70
3.3 Profilaxis antitetánica en caso de herida	71

Vacunación frente al herpes zóster 73

1. Introducción	73
2. Incidencia	73
3. Impacto sobre la calidad de vida	74
4. Patogenia y clínica del herpes zóster	74
5. Morbilidad y mortalidad del herpes zóster	75
5.1 Complicaciones	75
5.2 Hospitalización	76
5.3 Mortalidad	76
6. Tratamiento del herpes zóster	76
7. Prevención del herpes zóster	77
7.1 Vacuna de virus vivos atenuados frente al herpes zóster	77
7.2 Vacuna de subunidades adyuvada frente al herpes zóster	80

Principales vacunas y recomendaciones para viajeros 87

1. Consulta preventiva para viajeros a destinos internacionales	87
2. Valoración especializada	87
3. Recomendaciones de vacunación a viajeros susceptibles según destino	89
4. Recomendaciones para la prevención de otras enfermedades	89

Calendario de vacunación del adulto 95

1. Justificación	95
2. Criterios para la inclusión de vacunas en calendario de vacunación	95
3. Recomendaciones de vacunación en adultos del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social	97
3.1. Recomendaciones de vacunación en población adulta sana	98
3.2. Recomendaciones de vacunación en grupos de riesgo	100
4. Recomendaciones de vacunación en adultos de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología	103
4.1. Recomendaciones de vacunación en población adulta sana	103
4.2. Recomendaciones de vacunación en grupos de riesgo	103

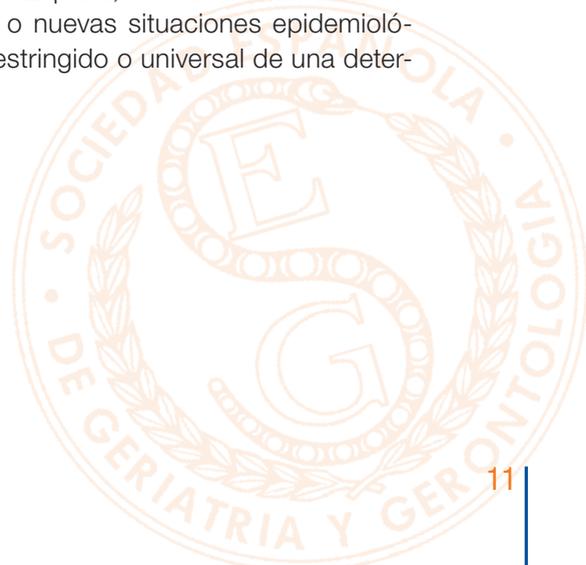
Bibliografía 117

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

Inmunización activa es la inducción y producción de una respuesta inmunitaria específica protectora como consecuencia de la administración de un producto inmunobiológico con el objetivo de inactivar, destruir o suprimir al agente infeccioso patógeno. Su mecanismo de acción se basa en la respuesta del sistema inmune a un antígeno, tanto de tipo humoral (anticuerpos) como celular, y en la memoria inmunológica.

Las características fundamentales de las vacunas son la inmunogenicidad, la seguridad, la eficacia, la estabilidad, la efectividad y la eficiencia.

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 el estado de salud de su sistema inmunitario ⁽¹⁾.

1. Edad de administración

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 de ese grupo a padecer complicaciones en su salud y la respuesta esperada 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.

2. Tipos de vacunas

Según su integrante antigénico, las vacunas se clasifican en víricas y bacterianas. Según la tecnología de producción, pueden ser vivas atenuadas, inactivadas, sintéticas o recombinantes, y, según su composición, pueden ser monovalentes, polivalentes o combinadas.

La mayoría de las vacunas requieren más de 1 dosis en serie primaria para generar inmunidad y, en algunos casos, revacunaciones para mantener la inmunidad.

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 anamnéstica rápida que impide la viremia ⁽²⁾.

Algunas vacunas pueden mejorar su inmunogenicidad, eficacia, efectividad y eficiencia mediante adyuvantes ⁽³⁾ (cualquier sustancia que, cuando se administra junto a un antígeno vacunal, acelera, prolonga o aumenta la respuesta inmune específica pudiendo ampliar el espectro vacunal hacia cepas heterotípicas). Tanto o más importante que el aumento de la intensidad de la respuesta es el direccionamiento de la misma hacia uno o varios de los componentes y/o mecanismos que la estimulan; es decir, si aumenta fundamentalmente una respuesta mediada por anticuerpos y cuáles de sus clases y subclases son las que más se incrementan. El adyuvante ideal debería tener el potencial de conseguir los siguientes beneficios:

- Reducir la cantidad de antígeno vacunal incluido en la vacuna o el número de dosis de vacuna (disponibilidad de mayor número de vacunas y aumento de la cobertura).

- Superar la posible competición antigénica en las vacunas combinadas.
- Incrementar la estabilidad del antígeno vacunal.
- Incrementar la amplitud de la respuesta inmunitaria (protección frente a cepas heterovariantes).
- Extender la duración de la respuesta inmunitaria estimulando una intensa proliferación clonal de células B y Th de memoria que garantice la persistencia de los anticuerpos y la inmunidad celular Th.
- Estimular la proliferación clonal de células Tc (efectoras y de memoria) para obtener una buena respuesta inmunitaria frente a las enfermedades inmunoprevenibles cuya prevención depende, al menos en parte, de los linfocitos Tc o efectores.
- Incrementar la respuesta inmunitaria en poblaciones especiales (personas mayores, inmunodeprimidos, etc.), en las que las respuestas suelen ser menores que en personas sanas.
- Nivel de seguridad aceptable.

Las vacunas combinadas agrupan en un único preparado los componentes separados de distintas vacunas. 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 reactividad local y general; e) no interferencia inmunoló-

gica entre los antígenos que contiene; f) posibilidad de integrarse en el calendario de vacunación, y g) un volumen a inyectar aceptable ^(2, 4).

Al disminuir el número de inyecciones las vacunas combinadas presentan las siguientes ventajas: incrementan la cobertura vacunal, 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⁾.

3. Intervalos de administración ^(1, 5)

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

3.1 Intervalos de administración entre diferentes dosis de una misma vacuna

La administración de dosis a intervalos menores del mínimo recomendado puede disminuir la respuesta inmune (por este motivo las dosis administradas mucho antes del intervalo recomendado deben considerarse no válidas).

Sin embargo, algunas circunstancias, que se enumeran a continuación, pueden plantear la necesidad de acelerar las pautas habituales:

- Calendarios acelerados o de rescate cuando no comprometan la inmunogenicidad y eficacia de la estrategia vacunal.
- Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) consideran necesaria la repetición de una dosis que no hubiese respetado el intervalo mínimo establecido cuando el intervalo entre dosis de vacuna frente a neumococo 23-valente VNP 23 en inmunodeprimidos y asplénicos haya sido inferior a 5 años; y tampoco cuando el intervalo entre la 1.^a y la 2.^a dosis de vacuna frente al meningococo B haya sido inferior a 4 semanas en mayores de 10 años.
- Puede aceptarse un “periodo de gracia” de 4 días en los intervalos mínimos aceptados entre dosis (las administradas a ≤ 4 días del término del intervalo mínimo estándar se consideran válidas). Las administradas ≥ 5 días antes de los intervalos admitidos no son válidas y deben repetirse, una vez transcurrido el intervalo mínimo recomendado tras la administración de las dosis invalidadas. Si la vacuna es viva, se recomienda asegurar que haya transcurrido un intervalo mínimo de 28 días desde la dosis no válida.
- El periodo de gracia no es aplicable:
 - a) cuando se administre simultáneamente más de una vacuna viva;
 - b) al intervalo entre dosis sucesivas (no simultáneas) de vacunas atenuadas parenterales diferentes, y
 - c) para dosis sucesivas de la vacuna frente a la rabia (las administradas

a intervalos inferiores a los mínimos asignados no deben considerarse válidas).

- Algunas vacunas (Td y antineumocócica) pueden dar lugar a un aumento de las reacciones adversas, incluso sistémicas.

La administración de dosis en intervalos superiores a los establecidos (ya sea por la interrupción de la serie primaria o por un intervalo mayor al propuesto para la administración de las dosis de recuerdo) no disminuye la respuesta inmunológica, por lo que no es necesario reiniciar la pauta completa de vacunación, ni administrar dosis adicionales (completar la serie establecida continuando con las dosis pendientes).

Son excepciones a esta norma:

- Vacuna oral frente a la fiebre tifoidea (si las 3 dosis no se han completado en 10 días, se recomienda reiniciar la serie completa).

- Vacuna oral inactivada frente al cólera (si han transcurrido más de 6 semanas entre las 2 dosis se debe reiniciar el ciclo primario de vacunación).
- 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 efectividad de la inmunización.

3.2 Intervalos de administración entre dosis de diferentes vacunas

Los intervalos de administración mínimos, en estos casos, dependen del tipo de antígeno que contenga la vacuna que se vaya a administrar (tabla 1).

Algunos autores indican un intervalo de 4 semanas entre la dTpa y

TABLA 1 INTERVALOS DE ADMINISTRACIÓN ENTRE DOSIS DE DIFERENTES VACUNAS

Antígenos diferentes	Intervalo mínimo entre dosis
Dos o más vacunas inactivadas	Ninguno. Administrar simultáneamente (mismo día) o con cualquier intervalo entre dosis ⁽¹⁾
Vacunas inactivadas y atenuadas	Ninguno. Administrar simultáneamente (mismo día) o con cualquier intervalo entre dosis ⁽²⁾
Dos o más vacunas atenuadas parenterales	Administrar simultáneamente (mismo día) o separadas, al menos, 4 semanas ⁽³⁾

Modificada de Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011 January 28;60(RR-2):1-64.

la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente si no se administran simultáneamente.

En la vacunación frente al neumococo: si tanto la vacuna conjugada (PCV13) como la polisacáridica (PPSV23) están indicadas para un paciente de alto riesgo, estas vacunas no se deben administrar en la misma visita. La PCV13 debe administrarse primero, seguido de PPSV23, al menos, 8 semanas después. Si ya se ha administrado PPSV23, esperar 1 año antes de administrar PCV13 para evitar la interferencia entre las dos vacunas.

La vacuna conjugada antimeningocócica tetravalente A-C-W-Y (Menactra®) no debe administrarse concomitantemente o en el curso de las 4 semanas siguientes a la administración de la antineumocócica conjugada 13-valente, dado que puede interferir en su respuesta inmune. La vacuna antimeningocócica B (Bexsero®) se puede administrar de manera simultánea con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomeilitis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubéola, varicela y conjugado meningocócico de los grupos A, C, W, Y (https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112812001/FT_112812001.html#6-1-lista-de-excipientes).

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.

Las vacunas vivas orales pueden administrarse simultáneamente o con cualquier intervalo antes o después de las vacunas inactivadas o vivas parenterales.

La vacuna oral frente al cólera debe administrarse antes de la vacuna atenuada oral frente a la fiebre tifoidea Ty21a (al menos 8 horas antes de la primera dosis de la Ty21a).

La vacuna frente a la fiebre amarilla puede administrarse en cualquier momento tras la vacuna frente al sarampión individual. Si las vacunas vivas parenterales (triple vírica y/o varicela y/o fiebre amarilla) se administran con intervalos inferiores a 4 semanas, la vacuna administrada en segundo lugar no contabiliza, debiendo repetirla a las 4 semanas de la dosis invalidada. La administración de una vacuna viva atenuada parenteral y la antigripal intranasal debe practicarse de modo simultáneo o con un intervalo mínimo de 4 semanas.

Administración simultánea de múltiples vacunas

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

En adultos mayores, la administración simultánea de las vacunas

neumocócicas y la vacuna antigripal genera una producción satisfactoria de anticuerpos, y sin que se incrementen ni la incidencia ni la gravedad de los acontecimientos adversos ⁽⁶⁾, 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.

4. Coadministración de vacunas y otros productos inmunobiológicos ^(1, 5)

Las vacunas inactivadas, las atenuadas orales y la antigripal atenuada intranasal no muestran interferencias con otros productos inmunobiológicos, pues no se inhiben por la recepción previa de estos preparados y, a su vez, la recepción previa de estas vacunas no obliga a demoras en la administración de preparados hemáticos o inmunoglobulinas para que estas resulten eficaces.

La inmunidad pasiva que confiere a la administración simultánea o no simultánea de inmunoglobulinas o hemoderivados puede contrarrestar la respuesta inmunitaria a las vacunas vivas atenuadas parenterales:

- Si se administran simultáneamente o se administra previamente el producto hemático: el intervalo mínimo recomendado entre dosis varía según la cantidad de anticuerpos

transferidos (dependencia de dosis). La tabla de equivalencias puede consultarse en los CDC: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf> ⁽¹⁾. La transfusión de hematíes lavados no interfiere en la eficacia de las vacunas, dada la escasez de anticuerpos que vehiculan.

- Si se administra previamente la vacuna atenuada parenteral: debe transcurrir un mínimo de 2 semanas (idealmente 4 semanas) para la administración de inmunoglobulinas. Si se han administrado antes, debe procederse a una revacunación tras el intervalo correspondiente a cada caso.
- La vacuna frente a la fiebre amarilla y herpes zóster (HZ) son excepciones a esta recomendación (pueden administrarse en cualquier momento, antes, durante o después de la recepción de productos hemáticos) ^(1, 5).

5. Intercambio de vacunas entre diferentes preparados comerciales

La intercambiabilidad de las vacunas de distintos fabricantes para una misma enfermedad no se recomienda, 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.

En general, las vacunas monovalentes y combinadas para la misma enfermedad y con antígenos similares,

procedentes de un mismo fabricante, se consideran intercambiables, existiendo estudios que avalan una seguridad y eficacia equivalente.

Existen menos datos sobre la posibilidad de intercambiar vacunas fabricadas por diferentes laboratorios por lo que se han realizado estudios de correlación serológica de la inmunidad para diferentes enfermedades utilizando en la vacunación dosis combinadas de diferentes fabricantes. En la mayoría de los casos, la respuesta inmune encontrada es comparable a la obtenida al administrar un mismo preparado vacunal: hepatitis A y B, tétanos, difteria, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), triple vírica, rabia, poliomielitis.

El intercambio de diferentes preparados es difícil de valorar en enfermedades en las que no existe una correlación serológica de inmunidad, y por ello se aconseja utilizar el mismo preparado comercial de la vacuna acelular frente a tos ferina y en la vacuna frente al papiloma virus ⁽⁴⁾.

6. Contraindicaciones y precauciones ^(5, 7)

Antes de proceder a la administración del preparado vacunal se debe:

1. Conocer su ficha técnica (consultar en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspa%20na/home.htm>).

2. Revisar la historia clínica y los registros (individual o poblacional) de vacunación del paciente.
3. Realizar una anamnesis para identificar la existencia de: a) contraindicaciones, b) interacciones con otros tratamientos, c) situaciones especiales y d) intervalos de administración con otras vacunas, productos hemáticos y gammaglobulinas.

6.1 Contraindicaciones

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 (tabla 2).

6.2 Precauciones

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. Como norma general, un acto vacunal puede posponerse si el paciente presenta una precaución vacunal, pero si el beneficio perseguido por la inmunización excede el riesgo de una reacción adversa, la vacunación puede llevarse a cabo (tabla 2).

6.3 Falsas contraindicaciones

A veces, se pueden entender equivocadamente algunas condiciones o circunstancias clínicas como contra-

TABLA 2 LIMITACIONES, PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LAS VACUNAS EN ADULTOS

Verdaderas contraindicaciones de las vacunas

- Vacunas de virus vivos en inmunocomprometidos.
- Vacunas de virus vivos en embarazadas.
- Vacuna frente a polio oral en convivientes con inmunodeprimidos.
- Hipersensibilidad o reacción alérgica grave a 1 dosis previa de alguna vacuna (permanente).
- Hipersensibilidad o reacción alérgica grave previa a algún componente de una vacuna (permanente) (ver relación de componentes en Manual de vacunas en línea de la AEP: <http://vacunasae.org/documentos/manual/anx-ii>).
- Encefalopatía aguda en los 7 días siguientes a una dosis previa de vacuna anti-tos ferina (permanente).
- Rango de edad fuera de lo establecido en ficha técnica.
- Cualquier otra contraindicación que se especifique como tal en la ficha técnica de cada vacuna.

Limitaciones y precauciones de la vacunación

- Vacunas inactivadas en inmunocomprometidos (posibilidad de respuesta subóptima).
- Reacción adversa grave a una dosis previa de la vacuna de la tos ferina (excepto encefalopatía).
- Neuropatía inestable o progresiva: aplazar la vacuna antitosferina mientras persista la inestabilidad.
- Enfermedad aguda moderada o grave (vacunar al finalizar el periodo de convalecencia).
- Vacunas vivas: recepción en los últimos 7 meses de productos sanguíneos conteniendo anticuerpos (tablas 3-6).
- Vacunas vivas: recepción en los últimos 11 meses de inmunoglobulinas (tablas 3-6).
- Historia de Guillain-Barré en las 6 semanas posteriores a la administración de una vacuna.

indicación o precaución a una vacunación, sin que realmente sea así. El desconocimiento o la mala interpretación sobre este tema de gran parte de la población y de muchos profesionales sanitarios puede retrasar o impedir la vacunación, con el riesgo consiguiente para ese individuo mal inmunizado y su comunidad. El mantenimiento de las falsas contraindicaciones aumenta las oportunidades perdidas de vacunación y, por tanto, disminuye las coberturas vacunales.

7. Vías y técnica de administración de las vacunas ^(8, 9)

7.1 Vía inyectable

El paciente deberá estar sentado o tumbado en la camilla (por si presenta síncope vasovagal).

La vacuna se debe administrar siguiendo las indicaciones de la ficha

técnica de la vacuna (al ser la vía que minimizará los efectos secundarios y asegurará la máxima inmunogenicidad), la edad del paciente, el volumen del material inyectado y el tamaño del músculo del paciente (envergadura).

Las vacunas inyectables deben aplicarse en el lugar donde la inmunogenicidad sea mayor y con el menor riesgo de que se pueda producir una lesión local de vasos, nervios o tejidos, por lo que deben elegirse agujas con la longitud y calibre adecuados:

- El calibre se expresa en Gauges (G) o en milímetros (mm). Cuanto mayor es G, menor es el calibre.
- La longitud se expresa en mm.
- El color del cono indica el calibre y no la longitud.

En las vacunas administradas por vía parenteral existe evidencia de menor reactogenicidad con las siguientes variables:

- Lugar de administración: deltoides frente a vasto externo del muslo.
- Técnica de inyección intramuscular (IM) frente a subcutánea (SC).
- Agujas más largas frente a más cortas.
- Angulo de 90° frente a un ángulo menor en inyección IM.

Inyectar sobre piel intacta. No inyectar donde existan lesiones o infecciones cutáneas, inflamación local, linfedema, zonas de dolor o anestesia o vasos sanguíneos visibles. La piel deberá estar limpia de suciedad y materia orgánica. Puede adminis-

trarse la vacuna en áreas de piel con tatuaje.

Administración intramuscular

- Las vacunas inactivadas adyuvadas provocan mayor reactogenicidad local que las no adyuvadas y deben administrarse por vía IM.
- La aguja debe tener la suficiente longitud para penetrar el músculo, 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.
- 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. La aguja sería de calibre 21-23 G y longitud 25-38 mm según la masa muscular.

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⁽¹⁻⁴⁾.

Administración intradérmica

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 (90°).

Administración simultánea

Se pueden poner varias vacunas en el mismo acto vacunal y más de una inyección en cada miembro anatómico, una vez consultada la compatibilidad e intervalos entre los diferentes tipos de vacunas, en sus fichas técnicas.

- Usar una aguja y jeringa diferente para cada inyección.
- Individualizar bien cada punto de inyección y especificarlo en el registro de vacunaciones para diferenciar los efectos adversos locales si se producen.
- Distancia entre dos administraciones en el mismo miembro: entre 2,5-5 cm.
- Si dos de las vacunas que se van a administrar son muy reactógenas, administrar en miembros anatómicos diferentes para diferenciar mejor los efectos locales si se producen.
- En el adulto se pueden utilizar ambas regiones deltoideas (si la masa muscular es adecuada, se pueden administrar dos inyecciones en el mismo deltoide) o utilizar el muslo anterolateral como alternativa.
- Cuando se administren varias vacunas, dejar para el final la vacuna más dolorosa.
- Cuando se deba administrar una vacuna y una gammaglobulina, inyectar en extremidades diferentes.

7.2 Vía oral

Actualmente en España, en adultos, tan solo las vacunas una vacuna frente

a la fiebre tifoidea y la vacuna frente al cólera se administran por vía oral.

7.3 Higiene y seguridad en la administración de las vacunas⁽¹⁰⁾

- 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.
- Siempre que la piel esté visiblemente limpia no es necesario desinfectar. Si la piel no está visiblemente limpia limpiar la piel con agua destilada, suero fisiológico o antiséptico y dejar secar antes de la inyección. No reutilizar para la limpieza de la piel el material utilizado para la limpieza del tapón del vial. Evitar el uso de alcohol o desinfectantes que lo contengan: para evitar inactivar las vacunas de virus vivos y para reducir la probabilidad de irritar el sitio de la inyección.
- Eliminar inmediatamente el conjunto jeringa-aguja (sin separarlos) en un contenedor de residuos biopeligrosos. Nunca se debe reenfundar 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.

8. Seguridad vacunal ^(8, 9)

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 poscomercialización 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.

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

8.2 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 del procedimiento de preparación de la vacuna y que

esté familiarizado con los preparados vacunales utilizados (revisión de ficha técnica).

- Revisar la historia clínica y los antecedentes de vacunación (registros vacunales, etc.).
- Realizar un listado de comprobación de contraindicaciones, precauciones e interacciones.
- 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.
- Disponer de los medios necesarios, protocolo de actuación y de personal capacitado para atender una reacción anafiláctica.
- Registrar el proceso vacunal e informar al paciente.
- 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⁾.

9. Manipulación y conservación de vacunas ⁽¹¹⁾

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 ⁽¹²⁾

En los pacientes inmunocomprometidos, la inmunización tiene especial interés, ya que presentan una mayor frecuencia y gravedad de infecciones prevenibles mediante vacunación.

10.1 Antes de la situación de inmunocompromiso

Todas las personas susceptibles en las que se prevea un inmunocompromiso deben completar antes los calendarios vacunales utilizando, si es necesario, pautas aceleradas o abreviadas.

- Vacunas vivas:
 - Administrar, al menos, 1 mes antes del inmunocompromiso.
 - Si el paciente está recibiendo inmunoglobulinas o productos hemáticos, tener en cuenta la interacción de estos tratamientos con la administración de vacunas y aplicar el intervalo correspondiente de separación entre ambas.
- Vacunas inactivadas:
 - Administrar, al menos, 2 semanas antes del inmunocompromiso.

10.2 Durante la situación de inmunocompromiso

El grado de inmunosupresión que afecta a la pauta de vacunación se clasifica en alto y bajo nivel según los criterios de la IDSA (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas) (tabla 3).

Vacunas vivas

En general, y salvo excepciones (si la inmunosupresión es leve y el riesgo de infección natural es mayor que el riesgo de la vacunación), no son seguras (por el riesgo de desarrollar una enfermedad por el propio agente vacunal) y deben evitarse hasta, como mínimo, 3 meses (1 mes en el caso de corticoides) después de finalizar el tratamiento inmunosupresor (para algunos fármacos este periodo puede prolongarse hasta 12 meses en función de su vida media).

Vacunas inactivadas

Pueden administrarse, ya que no aumentan el riesgo de efectos adversos.

La respuesta inmune puede ser subóptima, en relación con la observada en las personas inmunocompetentes, y el paciente puede necesitar dosis mayores, control de la respuesta vacunal o revacunaciones (cuando su estado inmune se recupere). El resultado es un menor porcentaje de seroconversión, unas concentraciones más bajas de anticuerpos, una disminución más rápida de los mismos y, en consecuencia, una menor protección vacunal.

TABLA 3 NIVELES DE INMUNOCOMPROMISO (IDSA)**Alto nivel de inmunocompromiso**

- Inmunodeficiencia primaria combinada de linfocitos B y T (por ejemplo, inmunodeficiencia combinada grave).
- Quimioterapia oncológica.
- Recepción de agentes quimioterápicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato) y combinaciones de fármacos inmunosupresores para enfermedades reumatológicas.
- Infección por VIH y recuento de linfocitos T-CD4 < 200 células/mm³ en personas ≥ 14 años o un porcentaje de linfocitos T-CD4 < 15 % en personas de 1 a 13 años de edad.
- Terapia diaria de corticoides a 1 dosis de 20 mg (o ≥ 2 mg/kg/día en pacientes < 10 kg de peso) de prednisona o equivalente, durante ≥ 14 días.
- Terapia con determinados inmunomoduladores biológicos, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa -TNF- α - (por ejemplo, adalimumab, certolizumab, infliximab, etanercept y golimumab), anticuerpos monoclonales antilinfocitos B (por ejemplo, rituximab) o anticuerpos monoclonales antilinfocitos T (por ejemplo, alemtuzumab).
- Durante los 2 primeros meses posteriores al trasplante de un órgano sólido.
- Dentro de los 2 primeros meses posteriores a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Frecuentemente, las personas receptoras de TPH pueden tener alto grado de inmunosupresión durante un período mucho más prolongado, dependiendo del tipo de trasplante (el tiempo es mayor en el caso de alotrasplantes), el tipo de donante y el origen de las células madre y las complicaciones posteriores al trasplante, como enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) y su tratamiento.

Bajo nivel de inmunocompromiso

- Infección con VIH sin síntomas y un recuento de linfocitos T-CD4 ≥ 200 células/mm³ en personas ≥ 14 años, o un porcentaje de linfocitos T-CD4 ≥ 15 % en personas de 1 a 13 años de edad.
- Recepción durante ≥ 14 días de 1 dosis diaria inferior de corticoides sistémicos que la que ocasiona inmunosupresión de alto nivel, o quienes reciben terapia de corticoides a días alternos.
- Recepción de metotrexato a dosis de ≤ 0,4 mg/kg/semana, azatioprina a dosis de ≤ 3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina a dosis de ≤ 1,5 mg/kg/día.

Es importante considerar otras medidas profilácticas en las situaciones de alto riesgo, como la inmunoprofilaxis pasiva en la profilaxis posexposición.

Siempre que sea posible y seguro para el paciente, se debe vacunar cuando se pueda conseguir la máxima respuesta inmune (retrasar la vacunación si la inmunosupresión es

transitoria o aplazar el inicio del tratamiento).

10.3 Considerar la vacunación del entorno del paciente

Todos los convivientes del paciente inmunocomprometido deben tener actualizado el calendario de vacunaciones.

Retos en la vacunación de los adultos mayores de 60 años

1. Envejecimiento de la población en España ⁽¹³⁾

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 2018 había 8.908.151 personas mayores (≥ 65 años), un 19,1 % sobre el total de la población.

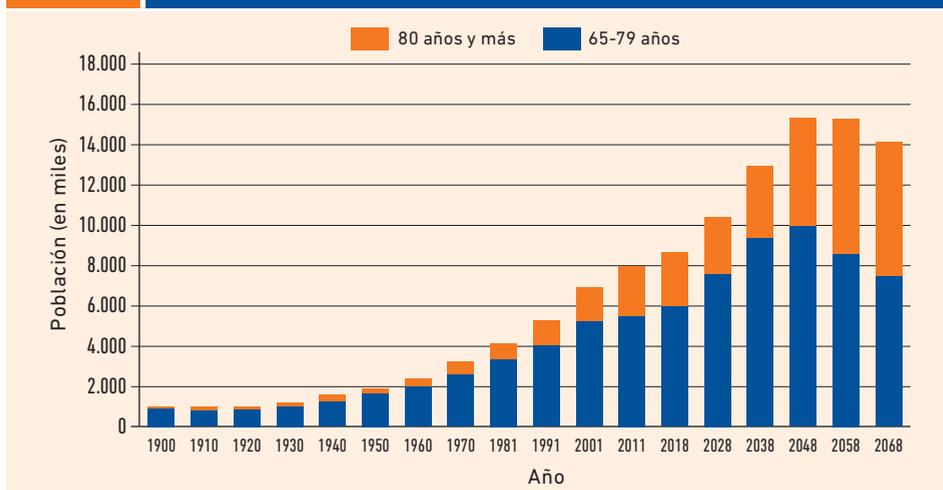
Según la proyección del INE, en 2068 habrá más de 14 millones de personas mayores (29,4 % del total de la población, que alcanzará 48.531.614 habitantes) y la proporción de octogenarios que ahora representan el

6,1 % de toda la población, seguirá creciendo (figura 1).

En 2017, las mujeres españolas tenían una esperanza de vida al nacer de 85,7 años, y los hombres de 80,4 años. Esta esperanza de vida se encuentra entre las más altas de Europa y del mundo.

Los mayores suponen el 45,3 % de todas las altas hospitalarias (por curación, mejoría, fallecimiento, traslado o alta voluntaria) y presentan estancias más largas que el resto de la población (2017). Más de la mitad (57,1 %) de todas las estancias causadas en hospitales se debe a la población mayor.

FIGURA 1 EVOLUCIÓN DE LA POBLACIÓN DE 65 Y MÁS. ESPAÑA 1900-2068. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA



2. Envejecimiento satisfactorio y mayor susceptibilidad frente a enfermedades infecciosas

Un envejecimiento satisfactorio saludable es aquel que consigue mantener una buena situación funcional y calidad de vida 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 declive 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.

La principal causa de la mayor tasa de infección en las personas mayores 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⁽¹⁴⁾:

- El término inmunosenescencia 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.
- 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.).

3. Importancia de la vacunación como estrategia de prevención en las personas mayores

La vacunación es una de las estrategias coste-efectivas más importantes en la prevención primaria de las enfermedades infecciosas con que cuenta la salud pública en la actualidad. La introducción de programas masivos infantiles de vacunación ha permitido alcanzar importantes coberturas de vacunación en esta población, lo que ha tenido como resultado una disminución significativa (por lo menos del 95 %) en la incidencia y morbi-mortalidad de las enfermedades inmunoprevenibles.

En nuestro entorno sanitario, la vacunación del adulto no recibe las mismas prioridades que la vacunación infantil. La vacunación del adulto debería ser una práctica de rutina en la atención sanitaria, y su integración en la práctica asistencial cotidiana, tanto en Atención Primaria como en Especializada, supondría una oportunidad inmejorable para conseguir amplias coberturas vacunales.

Pero la realidad es que, a pesar de los progresos realizados en los últi-

mos años y del reconocimiento de la comunidad científica sobre el papel de las vacunaciones en la prevención de enfermedades infecciosas, aún existen dificultades en la implantación de programas de inmunización dirigidos a este colectivo y todavía una parte importante de los adultos y mayores no está adecuadamente inmunizada de acuerdo con las recomendaciones actuales, obteniéndose bajas coberturas vacunales:

- En España, en personas de 65 o más años, la vacunación antigripal en la temporada 2017-2018 fue del 55,7 %, una cifra similar a la de la anterior campaña (55,5 %), lo 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 % ⁽¹⁶⁾.
- Respecto a la vacunación antineumocócica en la población adulta, el Ministerio de Sanidad no ofrece datos de cobertura. En la Comunidad de Murcia, durante la temporada 2017-2018 ⁽¹⁷⁾: la cobertura en personas que cumplen 60 años fue de un 11,5 % (inferior a la del año anterior, 10,8 %). 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 11,2 % respecto a los que se vacunan de gripe, y de un 88,5 % respecto al total de la población.

- 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 2016 fue del 62,2 % ⁽¹⁸⁾. En 2018 se indicó la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en mayores de 60 años no pertenecientes a grupos 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 ⁽¹⁹⁾.
- En los Estados Unidos, datos analizados de la Encuesta Nacional de Salud del año 2018 (enero-septiembre) señalan que la cobertura de vacuna antineumocócica en mayores de 65 años fue del 68,7 % (IC_{95%}: 67,22-70,10), similar al 69,1 % de 2017 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 ⁽²⁰⁾.

Estas bajas coberturas vacunales determinan un elevado impacto sanitario (morbi-mortalidad evitable) y económico:

- En Estados Unidos, el número de adultos que fallecen anualmente a consecuencia de una enfermedad inmunoprevenible es 350 veces mayor que en niños ⁽²¹⁾. Los CDC estiman que, en la temporada gripal 2017-2018, en el grupo de edad ≥ 65 años la gripe causó 4.093.107 visitas médicas, 664.465 hospitalizaciones (70 % del total de hospitalizaciones en todos los casos de gripe) y 68.448 muertes (90 % del total de fallecimientos en todos los casos de gripe) ⁽²²⁾.
- En Europa, se estima que unas 40.000 personas fallecen cada año prematuramente por gripe ⁽²³⁾. Existen patrones epidemiológicos que asocian el exceso de mortalidad sobre lo esperado en mayores de 65 años con el periodo de máxima actividad gripal ⁽²⁴⁾.
- 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 ⁽²⁵⁾.

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:

- Es 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).
- También es cierto que los adultos suelen restar importancia a un acto vacunal, o tener mayor temor a los posibles efectos adversos, pero 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 ⁽²⁶⁾.

- Es decir, si las coberturas de vacunación de los propios trabajadores sanitarios son tan bajas (31,1 % durante la temporada gripal 2017-2018), 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 % ⁽¹⁹⁾.

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.

Vacunación antigripal

1. Epidemiología de la gripe

La gripe está 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.

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)⁽²⁷⁾.

- 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.

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 7 días después del inicio de la enfermedad, siendo este periodo más prolongado en niños e inmunocomprometidos. En subgrupos de población cerrada (institucionalizados, escolares), la tasa de infección puede llegar hasta el 50 %.

La OMS estima que, cada año, entre un 5 y un 15 % de la población del hemisferio norte contrae la gripe. En España, la tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad en la temporada (2017-2018) fue de 2.313,73 casos (IC_{95%}: 2.281,34-2.346,12) por 100.000 habitantes, siendo la incidencia acumulada en mayores de 64 años de 1.163 casos/100.000 habitantes⁽²⁸⁾. Desde el inicio de la temporada 2018-2019 se han notificado 2.554 detecciones centinela de virus gripales, siendo el 99,7 % tipo A [55 % A(H3N2) y 45 % A(H1N1), entre los subtipados],

0,1 % tipo B y 0,2 % tipo C⁽²⁹⁾. La tasa de detección viral, que mantuvo un ascenso continuado desde la semana 50/2018 hasta la semana 04/2019, cuando alcanzó el pico (69 %) ⁽²⁹⁾.

2. Características clínicas de la gripe

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 ⁽³⁰⁾, que son, en realidad, las encargadas de la mayor parte de los síntomas gripales sistémicos (fiebre, mialgia, malestar).

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. 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.

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 ⁽³¹⁾.

- La neumonía es una complicación relativamente frecuente, predominantemente en los pacientes mayores aquejados de enfermedad cardiorrespiratoria crónica, mujeres embarazadas e individuos con algún tipo de inmunodepresión.
- 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 inci-

dencia 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.

3. Impacto sanitario 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.

El impacto económico total de una epidemia de gripe en los países industrializados puede llegar a 56,7 millones de euros por millón de habitantes. En la Unión Europea el coste directo de la gripe se estimó en 11.800 millones de euros. En España, se calcula que entre el 10 y el 14,8 % de las incapacidades transitorias anuales son producto de la gripe.

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 ⁽³²⁾.

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.

3.1 Brotes

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.

Desde el inicio de la temporada 2018-2019 se han notificado 26 brotes de gripe en seis comunidades autónomas entre las semanas 49/2018 y 13/2019. En 22 de ellos se identificó el virus tipo A [16 ANS, 3 A(H1N1) y 3 A(H3N2)]. Diez de ellos se produjeron

en geriátricos, ocho en instituciones sanitarias, cinco en colegios/guarderías y otros tres en instituciones de larga estancia. La mediana de edad de los pacientes afectados es de 77 años en las instituciones sanitarias y de 87 en los geriátricos ⁽²⁹⁾.

3.2 Hospitalización

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 ⁽³²⁾. 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.

Desde el inicio de la temporada 2018-2019 (semana 40/2018), y hasta la semana 15/2019, la tasa acumulada de hospitalización de pacientes con gripe confirmada es de 65 casos/100.000 habitantes. La mayor proporción de casos se registra en el grupo de > 64 años (59 %), seguido del grupo de 15 a 64 años (29 %). En el 98 % de los pacientes se aisló el virus A, con una distribución entre los subtipados de 51 % A(H1N1) y 49 % A(H3N2).

La tasa acumulada de casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG) se mantiene en

21,4/100.000 habitantes. Entre los CGHCG notificados hasta el momento en la temporada 2018-2019, el 52 % son hombres, y la mayor proporción de casos se registra en el grupo de > 64 años (61 %), seguido del grupo de 45 a 64 años (22 %). Un 8 % eran menores de 15 años. Por tipo/subtipo de virus de la gripe, se identificó el virus A en el 99,2 %, el virus B en el 0,7 % y el virus C en el 0,1 %. Entre los virus A subtipados hasta el momento, el 52 % son A(H1N1) y el 48 % A(H3N2). Este porcentaje varía entre los distintos grupos de edad, así en los mayores de 64 años el 42 % de los casos subtipados son A(H1N1), mientras que en los adultos jóvenes este porcentaje es mayor: 70 % en el grupo de 45-64 años y 67 % en el de 15-44 años ⁽²⁹⁾.

El 86 % de los pacientes con información disponible presentaban factores de riesgo de complicaciones de gripe. En los adultos los factores de riesgo más prevalentes son la enfermedad cardiovascular crónica (44 %), la diabetes (31 %) y la enfermedad pulmonar crónica (29 %), y en los menores de 15 años la enfermedad respiratoria crónica (7 %) y la enfermedad cardiovascular crónica (4 %). El 75 % de los pacientes desarrolló neumonía y el 23 % ingresó en UCI ⁽²⁹⁾.

3.3 Mortalidad

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 diabé-

ticas e insuficiencia cardíaca congestiva ⁽³³⁾. 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 ⁽³⁴⁾.

Desde el inicio de la temporada 2018-2019, la letalidad entre los CGHCG es del 17 %, en el rango de temporadas previas. Entre las defunciones en CGHCG, el 83 % eran mayores de 64 años y el 13 % pertenecían al grupo de 45-64 años. El 50 % eran mujeres y el 50 % hombres. Por tipo/subtipo de virus, en el 99 % se confirmó infección por virus A [con un 50 % de virus A(H1N1) y 50 % A(H3N2)], entre los subtipados) y en el 1 % virus B ⁽²⁹⁾.

4. 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. En 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 se formulan de acuerdo con las recomendaciones que anualmente emite la OMS.

4.1. Composición de la vacuna antigripal para la temporada 2019-2020 en el hemisferio norte

Durante el período de septiembre de 2018 a enero de 2019 los virus de la gripe tipo A predominaron a nivel mundial. El virus de la gripe A(H1N1) ha predominado en América del Norte, la mayoría de los países de Europa, América Central, Asia y Oceanía, mientras que el virus A(H3N2) predominó en varios países de África y algunos países asiáticos. Ambos subtipos de virus se distribuyeron en algunos países europeos. En cuanto a los virus de la gripe tipo B, se detectaron ambos linajes a nivel mundial, aunque el número total de detecciones fue muy bajo.

La gran mayoría de los virus de la gripe A(H1N1) pertenecen al grupo genético 6B.1A y son indistinguibles antigénicamente del virus de la vacuna A/Michigan/45/2015 cuando se utilizan antisueros de hurones pos-infección; sin embargo, sí se distinguen antigénicamente en estudios realizados con sueros humanos después de la vacunación.

Los virus de la gripe A(H3N2) han circulado a nivel mundial, predominando en la mayoría de los países de África y algunos países de Europa y Asia. La mayoría de los virus A(H3N2) recogidos y caracterizados genéticamente desde septiembre de 2018 a febrero de 2019 pertenecían al subgrupo 3C.2a1b; sin embargo, la proporción de virus pertenecientes al grupo 3C.3a se ha ido incrementando sustancialmente desde noviembre de 2018 en varios países de Europa Occidental, Israel y especialmente Estados Unidos. La neutralización con antisuero de hurón mostró que los virus del subgrupo 3C.2a1b y el grupo 3C.3a eran antigénicamente distintos. La mayoría de los virus recientes pertenecientes al subgrupo 3C.2a1b eran bien inhibidos por antisuero de hurón tras la infección con virus A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 del subgrupo 3C.2a1 obtenidos por cultivo celular. Por el contrario, el antisuero de hurón producido tras la infección por virus A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 y A/Switzerland/8060/2017 del subgrupo 3C.2a2 cultivados en huevo inhibieron una proporción mucho menor de los virus circulantes recientemente. Los virus del grupo 3C.3a eran inhibidos de forma pobre por el antisuero de hurón producido tras la infección con virus A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 obtenidos por cultivo celular, pero reaccionan bien frente al antisuero producido tras la infección por virus 3C.3a como A/Kansas/14/2017 desarrollado en cultivo celular. El antisuero de hurón producido frente a A/Kansas/14/2017 cultivado en huevo inhibía los virus recientes del grupo 3C.3a, pero mos-

traba una inhibición pobre frente a los virus del grupo 3C.2a1b. Las vacunas actuales que contienen antígenos de A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 inducían anticuerpos en humanos que reaccionan con los virus 3C.2a1b recientes, pero reaccionan de forma pobre con los virus del grupo 3C.3a.

Los virus B de los linajes B/Victoria/2/87 y B/Yamagata/16/88 han circulado a nivel bajo en todo el mundo, aunque las proporciones relativas han variado entre los países notificantes. Los virus del linaje B/Yamagata/16/88 que han circulado recientemente estaban relacionados antigénicamente y genéticamente con el virus vacunal B/Phuket/3073/2013. En varios países han cocirculado virus B del linaje B/Victoria/2/87 sin ninguna deleción, con una deleción de dos aminoácidos en la hemaglutinina (HA) y una deleción de tres aminoácidos en la HA. La mayoría de los virus con una deleción de dos aminoácidos en la HA reaccionaron bien con antisueños de hurón producidos tras la infección por virus B/Colorado/06/2017, pero los virus sin deleción en la HA y aquellos con una deleción de tres aminoácidos en la HA reaccionaron peor. Sin embargo, los sueros obtenidos tras la vacunación de humanos con virus B/Colorado/06/2017 reaccionaron de manera similar con los virus del linaje B/Victoria con tres, dos o ninguna deleción de aminoácidos en la HA.

La OMS publicó el 21 de febrero de 2019 las Recomendaciones para la composición de la vacuna antigripal, que será utilizada en la temporada 2019-2020, invierno en el hemisferio

norte, y que incluye los componentes especificados en la tabla 4.

Respecto a la vacuna recomendada en la temporada anterior, se modifica la cepa para los virus A(H1N1) y para los virus A(H3N2). En cuanto a los virus B, se mantiene la cepa del linaje Yamagata incluida la temporada pasada en la vacuna tetravalente y la cepa del linaje Victoria, recomendada en la vacuna trivalente y tetravalente.

4.2 Necesidad de vacunas tetravalentes

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 efectividad de la vacuna (del 86 al 31 %).

En España, en cinco de las últimas 10 temporadas ha existido discordancia entre las cepas de gripe contenidas en la vacuna y las circulantes, lo que incide en una disminución de la efectividad de la vacuna. Durante la temporada 2018-2019, según el informe de la semana 15 (8-14 de abril de 2019), basándose en estudios genéticos y antigénicos realizados en el Centro Nacional de Microbiología,

TABLA 4 RECOMENDACIONES PARA LA COMPOSICIÓN DE LA VACUNA ANTIGRIPAL 2019-2020 (HEMISFERIO NORTE)

VACUNAS TETRAVALENTES

Cepa análoga a A/Brisbane/02/2018 (H1N1).

Cepa análoga a A/Kansas/14/2017 (H3N2).

Cepa análoga a B/Colorado/06/2017 (linaje B/Victoria/2/87).

Cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata/16/88).

VACUNAS TRIVALENTES

Se recomienda que el componente de virus B incluido en la vacuna trivalente para uso en la temporada 2019-2020 en el hemisferio norte sea la cepa análoga al virus B/Colorado/06/2017 del linaje B/Victoria/2/87.

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 2018-2019 northern hemisphere influenza season. Geneva: WHO. Feb 2019. Available from: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201902_recommendation.pdf?ua=1.

se han notificado 2.554 detecciones centinela de virus gripales, siendo el 99,7 % tipo A [55 % A(H3N2) y 45 % A(H1N1), entre los subtipados], 0,1 % tipo B y 0,2 % tipo C:

- Se han caracterizado 391 virus de la gripe A(H3N2), 183 del grupo 3C.2a1b (A/Alsace/1746/2018), cinco del grupo 3C.2a3 (A/Cote d'Ivoire/544/2016), 2 del grupo 3C.2a2 (A/Switzerland/8060/2017) y 201 del grupo 3C.3a (A/England/538/2018). Según datos del Centro Colaborador de la OMS, estos virus serían antigénicamente diferentes a A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 propagado en huevo, y por tanto, discordantes con la cepa vacunal de la temporada 2018-2019.
- Se han caracterizado también 202 virus A(H1N1), del grupo 6B.1 (A/Michigan/45/2015), todos ellos antigénicamente similares a la cepa vacunal.
- Se ha caracterizado un virus de la gripe B (linaje Yamagata), antigénicamente diferente al que se incluye en la vacuna trivalente de esta temporada (linaje Victoria) ⁽²⁹⁾.

En los últimos años se han desarrollado vacunas tetravalentes inactivadas, de virus fraccionados, que contienen dos cepas de virus B, una de cada linaje, con el fin de evitar discordancias entre la cepa B vacunal y la cepa B circulante en cada temporada. En España, en 2014 ya estuvo disponible la primera vacuna tetravalente. Existen tres importantes beneficios en la utilización de una vacuna cuadrivalente frente a la gripe ⁽³⁵⁾:

1. 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. Además, en comparación con las vacunas trivalentes, las vacunas tetravalentes permiten aumentar el nivel de protección sin modificar el perfil de seguridad o inmunogenicidad.
2. 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.
3. 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 ⁽³⁶⁾. En uno de ellos, realizado en España, la razón coste-efectividad incremental

(ICER) fue de 8.748 €/año de vida ajustado por calidad (AVAC) ⁽³⁷⁾.

Estas ventajas podrían convertir a las vacunas tetravalentes, en un futuro próximo, en el estándar de prevención frente a la gripe, por lo que se debería considerar incrementar la disponibilidad y el uso de estas vacunas para la próxima temporada.

Recientes estudios de laboratorio han demostrado que algunos virus de la gripe presentan cambios cuando se cultivan en huevos, pudiendo repercutir en la efectividad de las vacunas tradicionalmente basadas en este método. En enero de 2019, la Agencia Europea de Medicamentos autorizó la comercialización de una nueva vacuna tetravalente (Flucelvax tetra® de Seqirus) fabricada en líneas celulares que reemplaza el tradicional cultivo en huevos. Esta vacuna tiene previsto su lanzamiento para la temporada 2019-2020. El uso de esta vacuna ya fue autorizado en 2016 por la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA).

4.3 Vacunas autorizadas en España

Para la inmunización de las personas mayores suelen usarse vacunas inactivadas que pueden ser:

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

- 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.

Las vacunas autorizadas disponibles en España cada temporada se pueden consultar en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/home.htm>

4.4 Pauta de vacunación

Se recomienda la administración anual de 1 dosis de vacuna antigripal, vía IM en deltoides, durante la campaña de vacunación o en cualquier momento posterior, si no se ha podido practicar la vacunación en las fechas previstas.

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.

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.

Existe una presentación que se administra por vía intradérmica. 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 antígeno 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.

4.5 Efectividad vacunal

La efectividad vacunal (EV) de la vacuna antigripal tiene una alta variabilidad en función de aspectos relacionados 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 % (35-85 %) ⁽³⁸⁾:

- 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 ⁽³⁹⁾. 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 (85 %) ⁽⁴⁰⁾. Varios estudios concluyen que la vacunación es eficaz para reducir

las tasas de consultas, hospitalización y mortalidad, tanto en poblaciones de personas mayores que viven en domicilio particular como en poblaciones residentes en centros o instituciones.

Para solventar el problema de la peor respuesta en la vacunación de las personas mayores, los fabricantes de vacunas han ideado diferentes estrategias:

- Incluir adyuvantes en la formulación de las vacunas: 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⁾.

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.

- Incrementar la dosis de antígeno en las vacunas convencionales ⁽⁴²⁾.
- Utilizar la vía intradérmica ⁽⁴³⁾: se ha demostrado una mayor respuesta inmune de las vacunas de administración intradérmica cuando se comparan con las vacunas clásicas, beneficio que se produce especialmente en las personas mayores ⁽⁴³⁾.

4.6 Seguridad vacunal ⁽⁴⁴⁾

La seguridad de las vacunas antigripales inactivadas es, en general, excelente, y en ningún caso pueden provocar la gripe. Los profesionales sanitarios deben conocer el bajo riesgo y el importante beneficio esperado de la vacuna antigripal, para evitar así inseguridad en su indicación a pacientes con patologías severas y disipar reticencias en los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes se producen en el ámbito local, en la zona de la inyección, y consisten en dolor, inflamación, eritema e induración, con una duración

de 1-2 días, que aparecen en un 5 % de los individuos vacunados. Pueden producirse episodios febriles, mialgia o malestar.

Cada año se distribuyen más de 300 millones de dosis, y los efectos adversos graves son extremadamente raros. Se han descrito casos de Síndrome de Guillain-Barré en vacunas con cepas que contienen hemaglutinina porcina.

No se ha observado ningún incremento o recrudecimiento de enfermedades autoinmunes asociado a la vacunación antigripal. Tras la vacunación pueden producirse falsos positivos en la serología del VIH, el HTLV-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Respecto al tipo de vacuna:

- 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.
- La tasa de acontecimientos adversos observados en los receptores de vacunas tetravalentes y trivalentes fueron similares.
- Con la vacunación intradérmica se observa una reactogenicidad diferente a la de la administración clásica SC o IM, 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).

Las vacunas antigripales inactivadas están contraindicadas en pacientes con anafilaxia a las proteínas del huevo, o en aquellos con historial de reacciones alérgicas subsiguientes a un acto vacunal. En estos pacientes se utilizarán vacunas de cultivos celulares. Pueden contener trazas de antibióticos aminoglicósidos.

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.

4.7 Recomendaciones oficiales de vacunación antigripal

Europa

En Europa existe variabilidad en las recomendaciones oficiales de los diferentes países en cuanto a la edad de inclusión de la vacunación antigripal en los mayores (<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu>). 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.

Las sociedades europeas de Geriátría 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 ⁽⁴⁰⁾.

Estados Unidos

El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda la vacunación sistemática anual de todos los individuos ≥ 6 meses de edad.

España

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad recomienda la vacunación sistemática a partir de los 65 años en el recientemente publicado Calendario Común de Vacunación a lo largo de toda la vida (puede consultarse en: http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf).

La Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene publicó en 2014 sus recomendaciones en materia de vacunaciones sistemáticas del adulto ⁽⁴⁵⁾, 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.

4.8 Coberturas de vacunación

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 ⁽⁴⁰⁾.

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.

En España, los objetivos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) para la temporada 2017-2018 se han establecido en

lograr un 65 % de cobertura en los mayores de 65 años y en la población con patología crónica de riesgo, así como alcanzar un 40 % de cobertura entre el personal sanitario. Los objetivos de cobertura vacunal deberían ser más ambiciosos, como los que ha establecido la OMS, en especial entre el personal de servicios sanitarios. En personas de 65 o más años, la cobertura de vacunación antigripal en la temporada 2016-2017 ha sido del 55,5 %, una cifra inferior a la de la campaña anterior (56,1 %), 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⁾.

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 intervenciones que parecen capaces de incrementar los 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 importante.

- 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⁾.

En la tabla 5 se relacionan una serie de estrategias diseñadas para la consecución de coberturas vacunales elevadas ⁽⁴⁶⁾. 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.

5. Vacunación antigripal: recomendaciones de la SEGG

De acuerdo con las recomendaciones nacionales e internacionales, la SEGG recomienda la vacunación antigripal en las situaciones indicadas en la tabla 6.

TABLA 5 ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA COBERTURA VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL

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 e implicación de las 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 (redes sociales, etc.). – 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, 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 y programación accesible de la vacunación en su puesto de trabajo (búsqueda activa). • Realización de campañas de formación y sensibilización del personal sanitario acerca de los beneficios de la vacuna sobre su salud y la de los pacientes. (especialmente en Unidades de alto riesgo). • Implantar estrategias de incentivos.

TABLA 6 RECOMENDACIONES SOBRE VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL DE LA SEGG

Personas con riesgo elevado de padecer complicaciones

1. Universal a todas las personas de 60 o más años, recomendándose la incorporación progresiva de los > 50 años.
2. Residentes en instituciones cerradas: centros de crónicos, centros de discapacitados intelectuales o geriátricos.
3. Enfermedades crónicas cardiovasculares (excluyendo hipertensión arterial aislada) o respiratorias (incluyendo asma, displasia broncopulmonar y fibrosis quística).
4. Enfermedades metabólicas crónicas, incluidas la diabetes mellitus y la obesidad mórbida (IMC \geq 40), insuficiencia renal, hemoglobinopatías y anemias, asplenia, inmunodepresión (incluida yatrogénica y asociada al VIH), tratamiento con eculizumab, fistula LCR, implante coclear, hepatopatías crónicas y otras que comprometan el aparato respiratorio por aumento de secreciones o disfunción neuromuscular (lesión medular, disfunción cognitiva, enfermedades neuromusculares).

Personas que puedan transmitir la gripe a individuos de alto riesgo de complicaciones

1. Personal sanitario de cualquier servicio asistencial, tanto hospitalario como comunitario o de diferentes instituciones, incluidos alumnos en prácticas.
2. Personal de instituciones donde residan individuos de alto riesgo: centros de crónicos, centros de discapacitados intelectuales o geriátricos.
3. Cuidadores de sujetos de alto riesgo (cuidadores sociales, visitantes, trabajadores voluntarios) en instituciones, hospitales o domicilio.
4. Contactos domiciliarios (incluidos niños mayores de 6 meses de edad) de individuos de alto riesgo.
5. Personal de instituciones donde residan individuos de alto riesgo: centros de crónicos, centros de discapacitados intelectuales o geriátricos.

Grupos que realizan servicios esenciales para la comunidad

1. Policía, Bomberos, Protección Civil, Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado nacionales, autonómicos o locales.
2. Trabajadores de los servicios de emergencias sanitarias y de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial.

Otros

1. Trabajadores de granjas avícolas o porcinas o con aves silvestres, ya que la confección de virus humano-aviar-porcino en un mismo huésped podría originar, por recombinación genética entre virus, una nueva cepa viral con potencial pandémico.

Vacunación frente a neumococo

1. Introducción

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⁾.

La llamada enfermedad neumocócica invasora (ENI) agrupa a un conjunto de síndromes que constituyen las formas más graves de esta infección: bacteriemia, meningitis, pleuritis, artritis, peritonitis primaria y pericarditis. *Streptococcus pneumoniae* también es el agente etiológico más frecuente de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) ⁽⁵⁰⁾.

La letalidad de la ENI en las personas mayores es elevada (30-40 %), pudiendo alcanzar el 60 % en ancianos. La mayor parte de las muertes se producen a pesar del tratamiento adecuado ^(50, 51). Los factores que incrementan el riesgo de ENI incluyen la inmunodepresión, la infección por VIH, la asplenia, la enfermedad crónica hepática, renal, cardíaca o pulmonar, el tabaquismo y las neoplasias, entre otros. Los pacientes asplénicos presentan entre 12 y 25 veces mayor riesgo de desarrollar ENI que la población general.

2. Microbiología

Las formas encapsuladas son patógenas, mientras que aquellas que

carecen de cápsula no lo son. Los polisacáridos capsulares protegen al germen de la fagocitosis e impiden que los anticuerpos y el complemento alcancen sus estructuras internas. Estos polisacáridos 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).

El único reservorio 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, estando la tasa de colonización en los adultos íntimamente relacionada con la convivencia con niños ^(54, 55). Existe una elevada correspondencia entre los serotipos causantes de infección y los aislados en portadores sanos. El periodo de transmisibilidad se prolonga hasta 24 horas tras la instauración de un tratamiento antibiótico eficaz ⁽⁵²⁾.

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 2016, como en años previos, los sistemas de vigilancia mostraron una amplia variabilidad en el porcentaje de cepas de neumococo resistentes entre los países de la región europea, que oscilaron entre el 0,4 y el 41,1 % en el caso de la penicilina, y entre el 0 y el 60 % en el de los macrólidos. Sin embargo, por la razón antes mencionada, los datos podrían no ser comparables, por lo que no se ha podido establecer un porcentaje medio de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes en Europa. En general, la resistencia antibiótica de *Streptococcus pneumoniae* en Europa permaneció estable durante el periodo 2013-2016, siendo pocos los países que informaron de tendencias crecientes o decrecientes ⁽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 circulación de determinados serotipos relacionados con el consumo de betalactámicos y macrólidos en las décadas de los 80 y 90, que llegaron a constituir el 88 % de los neumococos invasores que presentaban resistencia a la penicilina ⁽⁵⁸⁾.

Con la comercialización de la vacuna conjugada frente a siete serotipos (VNC 7v) en España, se fue produciendo en paralelo un descenso de las cepas causantes de ENI resis-

tentes a la penicilina en todos los grupos de edad, desde el 36,1 % en el periodo pre-VNC 7v (1997-2001) hasta el 22,4 % en 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 pasa 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 %).

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). El porcentaje de resistencia a penicilina en 2016 se situó en el 25,0 % (IC_{95%}: 22-29), describiéndose una tendencia descendente desde 2013. En cuanto a cepas resistentes a macrólidos, el porcentaje muestra una tendencia ascendente desde 2014, alcanzado el 25,9% (IC_{95%}: 22-29) en 2016 ⁽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 ⁽⁵⁹⁾. En la Comunidad de Madrid, la proporción de casos debidos a cepas con sensibilidad reducida a penicilina en 2014 fue del 27,2 % y a eritromicina del 21,2 % ⁽⁶⁰⁾.

3. Magnitud de la enfermedad neumocócica invasora (ENI)

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.

La neumonía es la presentación clínica más frecuente en adultos (80 % de los casos). Se estima que su incidencia anual en mayores de 65 años es de 300 casos/100.000 habitantes⁽⁶¹⁾. La neumonía como forma clínica aislada no puede considerarse como ENI, si bien en el 25-30 % de los casos se asocia a bacteriemia. Hasta un 50 % de los casos de NAC en adultos podrían deberse a este microorganismo⁽⁵⁰⁾. La neumonía neumocócica es también una complicación frecuente de la gripe⁽⁶²⁾.

En Estados Unidos se producen anualmente unas 400.000 hospitalizaciones por neumonía neumocócica. Este germen es responsable de cerca del 50 % de las neumonías nosocomiales. La letalidad de la neumonía neumocócica se sitúa en el 5-7 %, siendo muy superior en pacientes mayores. Otras complicaciones son la aparición de empiema, pericarditis, obstrucción bronquial y absceso pulmonar⁽⁶³⁾.

Los menores de 2 años son los que presentan una mayor incidencia de ENI, seguidos de los mayores de 65 años, en los que la letalidad 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 Estados Unidos se diagnostican anualmente 40.000 casos de ENI, de los cuales 13.500 se producen en pacientes por encima de los 65 años. Anualmente se producen 4.500 muertes asociadas a ENI en mayores de 50 años⁽⁶⁴⁾.

La forma clínica más frecuente de la enfermedad neumocócica invasora es la bacteriemia (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 los más mayores⁽⁶⁶⁾. Entre el 70-90 % de los casos de bacteriemia se asocian a neumonía, un 5-10 % a meningitis y con menor frecuencia a sinusitis, artritis, peritonitis o endocarditis⁽⁴⁸⁾.

El neumococo causa más del 50 % de los casos de meningitis bacteriana. Anualmente se producen entre 3.000 y 6.000 casos de meningitis neumocócica en los Estados Unidos, con una letalidad del 30 %, que puede llegar al 80 % en los mayores. Las secuelas neurológicas son frecuentes entre los supervivientes⁽⁶³⁾.

La incidencia de ENI en países industrializados es muy variable en función de la "intensidad" con que se busque el microorganismo mediante la realización de hemocultivos a pacientes con neumonía. En Europa y Estados Unidos la incidencia anual por 100.000 habitantes varía entre 10 y 100 casos, alcanzando los 40-60 en > 65 años y hasta 120 en inmunocomprometidos⁽⁶⁶⁾.

En 2015 se notificaron al Sistema de Vigilancia Europeo 21.118 casos de ENI (5,6 casos por 100.000 habitan-

tes), cifra inferior a la de años previos. La mayor incidencia se produjo en los > 65 años (16,1 casos por 100.000 habitantes), seguido del grupo de < 1 año (12,9 casos por 100.000 habitantes). En < 5 años, el 72 % de los casos de ENI fueron causados por serotipos no incluidos en ninguna vacuna conjugada. En > 65 años, el 71 % de los casos fueron causados por serotipos incluidos en la VNP 23v y el 32 % por serotipos incluidos en la VNC 13v ⁽⁶⁷⁾.

Según el Informe Anual de Vigilancia Epidemiológica del Instituto de Salud Carlos III ⁽⁶⁸⁾, en 2015 se notificaron como enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en España 1.480 casos de ENI. La distribución por edad sigue un patrón bimodal, con un pico en < 5 años (11,72 %) y otro en > 35 años, que aumenta con la edad y es máximo entre los 65-74 años (19,5 %). El Sistema de Información Microbiológica (SIM) observa una tendencia ascendente en el número de casos de ENI notificados entre 2009-2015 ⁽⁶⁹⁾.

En Cataluña, durante el periodo 2012-2016 se notificaron 4.656 casos de ENI. En 2016, la incidencia de ENI fue de 12,4 casos por 100.000 personas y año, lo que supone una reducción del 9 % de la incidencia global de ENI respecto al año 2012 ⁽⁷⁰⁾.

En el año 2015 se han registrado en la Comunidad de Madrid 1.868 casos de enfermedad invasora por neumococo (29,02 casos por 100.000 habitantes), lo que supone un incremento del 7,7 % respecto a 2014. La mayor incidencia se observa en las edades extremas (> 64 años, seguida por

niños < 1 año). La letalidad global ha sido del 7,8 %, alcanzando el 9,3 % en > 59 años ⁽⁷¹⁾.

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

Un metaanálisis publicado en 2017 por Shiri *et al.* ⁽⁷²⁾ confirma la práctica eliminación de ENI producida por los serotipos incluidos en la VNC 7v tras 10 años de su inclusión en los programas de vacunación infantil de determinados países. Los autores predicen mediante un modelo bayesiano que la carga de ENI debida a los seis serotipos adicionales contenidos en VNC 13v podría reducirse en un 50 y un 90 % a los 3 y 9 años, respectivamente, de su introducción en los programas de vacunación infantil.

Desde su autorización en 2009, las vacunas VNC 10v y VNC 13v han ido reemplazando progresivamente a VNC 7v en los programas de vacunación infantil. En la actualidad, Estados Unidos, Canadá y 26 Estados miembros de la UE, entre otros países, las incluyen en sus calendarios de vacunación infantil. Los efectos indirectos del uso sistemático en niños de VNC 13v, como en el caso de VNC 7v, parecen reducir aún más en adultos la carga de enfermedad neumocócica por los serotipos incluidos en la vacuna.

Así, en los Estados Unidos se han observado reducciones 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 < 5 años y del 58 % en > 65 años, pudiéndose haber evitado en adultos 20.000 casos de ENI y 2.900 fallecimientos ⁽⁷³⁾.

Tras la generalización del uso de VNC 10v y VNC 13v en Europa, la incidencia de ENI por cualquier serotipo en < 5 años disminuyó un 47 % respecto de la era VNC 7v. En contraposición, la incidencia de ENI por serotipos no incluidos en VNC 13v aumentó un 62 % en este grupo etario (el 72 % de los casos de ENI fueron causados por los serotipos 8, 24F y 12F, no incluidos en ninguna de las VNC disponibles). En 2015, la mayoría de los casos de ENI fueron debidos a serotipos no-VNC. En > 65 años, el 71 % de los casos fueron debidos a serotipos incluidos en VNP 23v y un 32 % a los incluidos en VNC 13v ⁽⁶⁷⁾.

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

Tras la introducción de VNC 13v en Francia, se observa una disminución significativa de la incidencia de meningitis neumocócica, tanto en menores de 5 años como en mayores de 64 años; durante 2013-2014 se constató un aumento de serotipos no vacunales (12F, 24F y 6C) como causa de ENI ⁽⁷⁴⁾.

En Alemania, la incidencia de ENI por serotipos incluidos en VNC 13v disminuyó globalmente tras la vacunación sistemática. Los serotipos no vacunales aumentaron en los menores de 2 años ⁽⁷⁵⁾.

La incidencia de ENI en Inglaterra y Gales en 2016-2017, tras la generalización del uso de las VNC, disminuyó en un 97 % para los serotipos incluidos en VNC 7v y en un 64 % para los adicionales en VNC 13v. Sin embargo, la debida a serotipos no incluidos en VNC 13v se duplicó tras la introducción de VNC 7v, acentuándose desde 2013-2014, y especialmente en determinados serotipos (8, 12F y 9N), que causaron más del 40 % de ENI en 2016-2017, mayoritariamente en adultos ⁽⁷⁶⁾.

En España, en marzo de 2009 se comercializó para uso pediátrico la vacuna neumocócica conjugada frente a 10 serotipos (VNC 10v) y en junio de 2010 la conjugada frente a 13 serotipos (VNC 13v), con una cobertura irregular, ya que la vacuna no estaba inicialmente financiada por el Sistema Nacional de Salud.

Desde 2017, la VNC 13v está incluida en el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles en todas las comunidades autónomas de nuestro país, en el que se observa una clara tendencia descendente en el porcentaje de casos asociados a serotipos incluidos en la VNC 13v desde su comercialización en 2010 (61,7 % en 2011; 53,6 % en 2012; 51,7 % en 2013; 48,3 % en 2014 y 20,1 % en 2015) ⁽⁶⁸⁾. En el año 2015 se determinó el serotipo del 58,01 % de los casos

de ENI declarados al SIM; el 25,5 % correspondía a serotipos no vacunales ⁽⁶⁹⁾.

Hasta la inclusión en julio de 2016 de VNC 13v, ninguna VNC había formado parte del calendario de vacunaciones sistemáticas de Cataluña. La incidencia global de ENI en 2016 ha disminuido un 9 % respecto al año 2012. También se observa una disminución respecto al periodo 2012-2015 del porcentaje de ENI por serotipos incluidos en VNC 13v (29 %). La incidencia de los serotipos no incluidos en VNC 13v ha aumentado significativamente en los mayores de 65 años ⁽⁷⁰⁾.

En Navarra, entre los periodos 2004-2009 y 2010-2013 la incidencia de ENI disminuyó de forma significativa en todos los grupos etarios, con 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 ⁽⁷⁷⁾.

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 ⁽⁷⁸⁾.

La reducción de la tasa de portadores nasofaríngeos de serotipos incluidos en VNC 13v en < 5 años observada tras la introducción de la vacuna en el calendario infantil apoya la teoría de que la reducción de ENI por dichos serotipos en todos los grupos de edad obedece a la disminución de la circulación de los mismos entre la población ⁽⁷⁹⁾. Aunque tras el uso sistemático de VNC se observa un aumento de la tasa de portadores nasofaríngeos de serotipos no vacunables en población infantil, estos serotipos muestran menor potencial invasivo que los incluidos en las VNC ⁽⁸⁰⁾. Por otra parte, se observa una notable diversidad geográfica de serotipos neumocócicos circulantes ⁽⁸¹⁾.

5. Vacunas disponibles frente a neumococo

En la tabla 7 se muestran las vacunas antineumocócicas disponibles en España para uso en adultos.

5.1 Vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (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 y 33F), que representan el 70-80 % de los serotipos causantes de ENI en nuestro medio ⁽⁷²⁾. La pauta de administración en adultos consiste en 1 dosis única. En la actualidad se recomienda la administración de una segunda

TABLA 7 VACUNAS NEUMOCÓCICAS DISPONIBLES EN ESPAÑA PARA ADULTOS

Nombre comercial	Serotipos incluidos	Edad autorizada
VACUNAS DE POLISACÁRIDO 23-VALENTE (VNP 23v)		
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 (VNC 13v)		
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

dosis en determinados grupos de riesgo elevado de ENI transcurridos 5 años desde la primera dosis. Sus principales limitaciones 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 ⁽⁸²⁾.
- 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 ^(83, 84).
- 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 ⁽⁸⁵⁾. En 2016 se publicó una revisión sistemática de la literatura comparando la inmunogenicidad y seguridad de la vacunación primaria frente a la revacunación con VNP 23v en mayores de 50 años. Los estudios de inmunogenicidad revelaron que durante los 2 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, pero en general leves y autolimitados, que disminuían al aumentar el intervalo de administración entre dosis. A la vista de los datos y dada la alta carga de morbilidad de la enfermedad en personas mayores, el estudio concluye que la revacunación con VNP 23v podría

considerarse de forma sistemática en este grupo de edad ⁽⁸⁶⁾.

- 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 las ratios de serotipos resistentes a antimicrobianos ⁽⁸²⁾.

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 estudios. 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 ⁽⁸⁷⁾.

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 % (RR: 0,52; IC_{95%}: 0,29-0,92) ⁽⁸⁸⁾.

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 ⁽⁸⁹⁾.

Las principales ventajas frente a la VNC 13v son su menor coste y la protección adicional frente a determinados serotipos no incluidos en esta y con un importante papel en la ENI diagnosticada en adultos mayores.

5.2 Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC 13v)

Es la única vacuna antineumocócica conjugada autorizada en adultos. Se comercializó en el año 2010 en la Unión Europea. 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 ⁽⁹⁰⁾. Los títulos de anticuerpos tras la inmunización con VNC 13v son significativamente superiores a los obtenidos tras la administración de VNP 23v para ocho de los 12 serotipos comunes a ambas vacunas ^(91, 92).

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 reactogenicidad local o sistémica ⁽⁹³⁾.

6. Estrategias de vacunación antineumocócica en el adulto

El ensayo clínico CAPITA (*Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*) se realizó en Holanda entre 2008 y 2010 con el fin de establecer la eficacia de VNC 13v en la prevención de NAC no bacteriémica por serotipos vacunales en ≥ 65 años y, como objetivo secundario, en la prevención del primer episodio de ENI en esta misma población ⁽⁹⁴⁾.

La publicación en 2015 de los resultados del estudio estableció una eficacia de VNC 13v para el primer episodio de NAC por serotipos vacunales del 45,56 % (IC_{95%}: 21,8-62,4); para la neumonía no bacteriémica y no invasiva del 45 % (IC_{95%}: 14,2-65,3), y para el primer episodio de ENI del 75 % (IC_{95%}: 41,4-90,7). El estudio concluye que en los mayores de 65 años VNC 13v fue eficaz en la prevención de NAC (bacteriémica y no bacteriémica) y de ENI causadas por serotipos incluidos en la vacuna ⁽⁹⁴⁾.

Ya en 2014, la comunicación de resultados preliminares del ensayo CAPITA llevó a la ACIP a recomendar la vacunación con VNC 13v seguida de VNP 23v a todos los > 65 años, sustituyendo la previa de 2012, en la que solo se recomendaba esta pauta a los adultos con alto riesgo de ENI ^(95, 96). No obstante, la ACIP reevaluará en 2018 la utilidad de mantener la vacunación sistemática con VNC 13v en > 65 años tras cuantificar el

impacto que la inclusión VNC 13v en los calendarios de vacunación infantil pueda haber tenido sobre la carga de enfermedad neumocócica en los adultos ⁽⁹⁶⁾.

En Europa se observa gran variabilidad en las recomendaciones oficiales de vacunación antineumocócica en adultos. Mayoritariamente se recomienda la vacunación sistemática con VNP 23v a todos los > 65 años, sin indicación de dosis de refuerzo y el uso de pauta secuencial (VNC 13v y VNP 23v) a los adultos inmunocomprometidos, coincidiendo con la recomendación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en España ⁽⁶²⁾. Existe más heterogeneidad en cuanto a las recomendaciones de vacunación en adultos con patologías crónicas no inmunosupresoras, siendo la asplenia la única comorbilidad para la cual todos los países recomiendan la vacunación ⁽⁹⁷⁾.

En España, VNC 13v se autorizó para uso en adultos en 2012. Desde entonces algunas sociedades científicas han recomendado la inmunización de adultos con factores de riesgo ENI, si bien, en general, solo ha sido financiada para inmunodeprimidos, por lo que las tasas de vacunación en este grupo etario han sido bajas.

Las políticas de vacunación varían en las diferentes comunidades autónomas de nuestro país. Así, en 2016, la Comunidad Autónoma de Madrid adoptó las recomendaciones de la ACIP sobre vacunación secuencial en el calendario sistemático de vacunación del adulto sano, si bien en esta comunidad la vacunación se indica

a los 60 años de edad. Desde enero de 2018, esta misma Comunidad Autónoma limita el uso de la vacuna VNP 23 a pacientes inmunodeprimidos con elevado riesgo de ENI (asplenia e inmunodepresión). Solo en estos pacientes se indica el uso de pauta secuencial (VNC 13 y VNP 23), mientras que en ≥ 60 sin factores de riesgo o en adultos < 60 con determinadas patologías crónicas se indica dosis única de VNC 13v ⁽⁹⁸⁾.

6.1 Análisis de coste-efectividad

Un reciente informe del Servicio Canario de Salud sobre coste-efectividad de las pautas de vacunación antineumocócica concluye que la vacunación sistemática de los > 60 con VNP 23v es más coste-efectiva que la pauta secuencial (VNC 13 y VNP 23) y recomienda mantener la estrategia de vacunación actual de la mayoría de las comunidades autónomas, limitando el uso de la pauta secuencial (VNC 13 + VNP 23) a los pacientes inmunodeprimidos o a aquellos que tengan determinadas patologías que eleven el riesgo de ENI (fístula de líquido cefalorraquídeo, portadores de implante coclear, antecedentes de enfermedad neumocócica invasora confirmada y cirrosis hepática) ⁽⁹⁹⁾.

Una revisión sistemática de los estudios de evaluación económica sobre el uso sistemático de VNP 23v en adultos publicados entre 1980 y 2016, la mayoría realizados en Europa y Estados Unidos, encuentra que la mayoría consideró que la vacunación con VNP 23v es una estrategia coste-

efectiva para la prevención de ENI en adultos de 60 años ⁽¹⁰⁰⁾.

7. Conclusiones y recomendaciones de la SEGG

La inclusión de las vacunas antineumocócicas conjugadas en la vacunación sistemática infantil ha reducido sustancialmente la carga de ENI por los serotipos incluidos en las mismas, tanto en población general como en mayores de 65 años. Asimismo, el uso de VNC 13v en los mayores ha demostrado ser efectivo en la prevención de neumonía neumocócica y ENI por los serotipos vacunales.

Sin embargo, la disminución en adultos de la carga de ENI causada por dichos serotipos tras la sistematización del uso de VNC 13v en población infantil y el aumento de la circulación de serotipos no vacunales podría minimizar el potencial beneficio del uso de VNC 13v en los mayores ⁽⁶⁷⁾.

Por otra parte, es probable que el aumento en adultos mayores de ENI causada por los serotipos contenidos en VNP 23v, pero no en VNC 13v, se relacione no solo con el reemplazo de serotipos tras la generalización del uso de la vacuna conjugada, sino también con una cobertura inadecuada con VNP 23v en adultos mayores ⁽¹⁰¹⁾.

La VNP 23v ha demostrado su efectividad en la prevención de la ENI en adultos y la protección adicional

frente a determinados serotipos no incluidos en VNC 13v, y con un importante papel en este grupo etario. Aunque existen datos contradictorios al respecto, es probable que la revacunación produzca niveles de anticuerpos a largo plazo consistentes con la vacunación primaria ⁽⁸⁶⁾, lo que podría hacer de ella una estrategia adecuada para la prevención de ENI en personas mayores con patologías crónicas ⁽¹⁰²⁾. Estos hechos apoyarían la continuidad de los programas de vacunación sistemática con VNP 23v en este grupo etario, también sustentada por recientes estudios de coste-efectividad ^(99, 100).

La SEGG, 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 8, si bien estas recomendaciones son susceptibles de revisión a medio plazo ante nuevas evidencias que evalúen el coste-efectividad del uso de la VNC 13v en los adultos, la evolución de los serotipos circulantes y la carga de la enfermedad en este grupo etario tras la introducción en España de VPC 13v en el calendario sistemático de vacunación infantil. En este sentido, especial interés suscita la próxima revisión de la ACIP de las políticas de inmunización antineumocócica en este grupo etario, prevista para este año 2018.

TABLA 8 VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA. RECOMENDACIONES DE LA SEGG

COLECTIVO

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

Adultos < 65 años inmunocompetentes con patologías de base³

- **Fístula de líquido cefalorraquídeo e implante coclear.**
- **Antecedentes de ENI confirmada**
- **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**

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 comunidades autónomas 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.

SEGÚN EDAD Y PATOLOGÍA DE BASE ^(62, 95)

	VNP 23v PREVIA	PAUTA DE VACUNACIÓN		REVACUNACIÓN VNP 23v
	NO	VNC 13v	VNP 23v	NO
		Intervalo recomendado entre ambas, ≥ 1 año (mínimo 2 meses)		
	SÍ	VNC 13v	—	NO ²
		Intervalo mínimo entre ambas, 1 año		
	NO	VNC 13v	VNP 23v	NO ²
		Intervalo mínimo entre ambas, 2 meses		
	SÍ	VNC 13v	—	NO ²
		Intervalo mínimo entre ambas, 1 año		
	NO	VNC 13v	VNP 23v	SÍ ¹¹
		Intervalo mínimo entre ambas, 2 meses		
	SÍ	VNC 13v	—	SÍ ¹¹
		Intervalo mínimo entre ambas, 1 año		

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 3-6 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

1. Epidemiología

1.1 Difteria

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 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:

- 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.
- 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.

- Las personas que padezcan la difteria deben recibir la inmunización completa con toxoide diftérico porque el padecimiento de la enfermedad no confiere inmunidad.

1.2 Tétanos

En los países desarrollados, la incidencia del tétanos es muy baja ya que los factores que favorecen la enfermedad son de índole sociocultural (mayor contacto con las excretas de animales, carencia de hábitos e infraestructuras higiénicas) y de asistencia médica (bajos niveles de vacunación).

En España se ha observado un claro descenso de los casos declarados de tétanos en las últimas décadas. En el período 2005-2015 se notificaron a la RENAVE 136 casos de tétanos. Desde el año 2007, los casos notificados de tétanos mantienen una tendencia estable, con una incidencia entre 0,03 y 0,01 casos por 100.000 habitantes y año. A medida que han mejorado las coberturas de vacunación los casos de tétanos han ido disminuyendo; desde 2009 se notifican una media de 10-12 casos al año ⁽¹⁰⁴⁾:

- 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.

- Son más frecuentes en mujeres que en varones, probablemente por las vacunaciones realizadas en la edad adulta en el servicio militar obligatorio (las Fuerzas Armadas comenzaron a vacunar con toxoide tetánico en el año 1967 y con Td en 1995. El Servicio Militar Obligatorio desapareció en 2001 por lo que varones nacidos en España entre los años 1949 y 1983 que realizaron el servicio militar obligatorio han recibido, al menos, 2 dosis frente a tétanos), o por causa de accidentes laborales

- 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 2016 se declararon a la RENAVE 9 casos de tétanos (0,02/100.00 habitantes).

Las encuestas de seroprevalencia realizadas en España ⁽¹⁰⁴⁾ 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.

- La inmunidad frente al tétanos es superior del 95 % en los nacidos entre 1982 y 1994, y disminuye de forma progresiva en los nacidos con anterioridad a 1977.

Según los datos publicados en 2018 por el ECDC correspondientes al año 2016, en Europa los 26 países notificaron 89 casos de tétanos (48 casos confirmados). La tasa de notificación fue de 0,02 casos por 100 000 habitantes, ligeramente inferior a la del año anterior. El grupo más afectado fueron los ancianos (≥ 65 años) (0,08 casos por 100 000 habitantes), que representaron el 71 % de todos los casos notificados ($n = 84$). La relación hombre-mujer fue 0,8/1. De los 85 casos con datos disponibles, 14 ($n = 16$ %) fallecieron. Los casos fatales tenían entre 10 y 93 años, y la mayoría (12 casos) eran mayores de 65 años. Los casos tienden a ocurrir más entre junio y octubre, cuando la actividad al aire libre es mayor ⁽¹⁰⁵⁾.

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. 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.

1.3 Tos ferina

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; y en 2016 comenzó el descenso de la onda (11,60 casos por 100.000). Los datos provisionales de 2017 consolidan el descenso 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 necesaria una 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 prevacunacional). 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⁾.

2. 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). La vacuna antitetánica monovalente ya no se encuentra disponible en España. Las vacunas 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). Se puede consultar la ficha técnica de las vacunas Td y dTpa autorizadas en España en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/home.htm>

2.1 Vacuna Td

La vacuna diTeBooster[®] (Statens Serum Institut) solo es válida como dosis de recuerdo en individuos > 5 años correctamente primovacunados frente a tétanos y difteria. No puede utilizarse como dosis de primovacunación.

La Comisión de Salud Pública (Consejo Interterritorial del SNS), en su reunión del 9 de febrero de 2017, indicó las siguientes recomendaciones en situaciones de desabastecimiento⁽¹⁰³⁾:

- Priorizar la vacunación con Td en la profilaxis posexposición ante heridas tetanígenas.

- Suspender temporalmente la dosis de recuerdo con Td a los adolescentes y las dosis de recuerdo a los adultos.
- Emitir indicaciones específicas para la primovacunación en adultos, tras valoración del riesgo individual.

2.2 Vacuna dTpa

- La vacunación de los adultos con vacuna de tos ferina no era posible hasta hace poco tiempo, porque las vacunas que contienen este antígeno y que se administran en la infancia provocan excesivos efectos secundarios en edades más avanzadas, pero la comercialización de vacunas de tos ferina con carga antigénica 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.
- 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.
- La dTpa también se ha mostrado segura 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 reacción 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.

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

3.1 Indicaciones de la vacuna Td ⁽¹⁰³⁾

- Primovacunación y recuerdos frente a tétanos y difteria en adultos.

- Profilaxis antitetánica en lesiones potencialmente tetánicas.
- Profilaxis del tétanos puerperal y neonatal.

Estimación del número de dosis previas recibidas a lo largo de la vida

- Según el año de nacimiento (por el calendario de vacunación infantil vigente):
 - Cohortes desde **1965: 2 dosis** DTP (coberturas del 70 %).
 - Cohortes desde **1967: 3 dosis** DTP.
 - Cohortes desde **1975: 6 dosis** de tétanos y 4 de difteria (3 DTP, 1 DT y 2 T).
 - Cohortes desde **1995: 6 dosis** de T y D (4 DTP y 3 DT y 1 Td).
- Según el género del paciente. Servicio Militar Obligatorio: primovacunación de reclutas frente a tétanos desde 1967 (y desde 1995 frente a tétanos-difteria) y hasta 2001. Así, **la mayoría de los varones nacidos en España entre 1949 y 1983 han recibido, al menos, una pauta de primovacunación frente a tétanos.**
- Según el país de origen. Extranjeros nacidos con posterioridad a 1981: consultar datos de la OMS sobre cobertura en país de origen. En algunos países (Estados Unidos, Francia, Canadá) se mantiene la administración de 1 dosis de recuerdo de Td cada 10 años.
- Según otras circunstancias: interrogar al paciente sobre posibles

dosis recibidas en el ámbito laboral (revisiones) o por heridas.

Conclusión: los adultos varones < 60 años y mujeres < 50 años nacidos en España, sin registros disponibles, pero que refieran haber recibido las vacunas según su edad, hayan estado escolarizados o hayan sufrido una reacción local tipo Arthus tras 1 dosis previa se considerarán correctamente primovacunados.

Adultos con mayor probabilidad de desprotección: mujeres de edad avanzada.

Pautas de vacunación recomendadas en España (MSSSI, 2018)

Se considera que la administración de **5 dosis de vacuna frente a tétanos-difteria confieren protección** a lo largo de la vida.

- **Adultos sin dosis previas (ausencia de vacunación):** 3 dosis de Td en total, con un intervalo mínimo de 4 semanas entre la 1.^a y la 2.^a dosis

y de 6 meses entre la 2.^a y la 3.^a Posteriormente, se administrarán 2 dosis de recuerdo (Td o dTpa) con un intervalo de 1 a 10 años entre dosis, hasta completar un total de 5 dosis (incluidas las 3 de primovacunación) (tabla 9).

- **Adultos con primovacunación incompleta:** no debe nunca reiniciarse la pauta de vacunación, **cualquier dosis administrada en el pasado se considerará válida** y se completará la pauta, respetando los intervalos mínimos descritos en el párrafo anterior.
- **Adultos que han recibido 5 dosis o más en la infancia:** administrar 1 única dosis de recuerdo en torno a los 65 años de edad.

Si tras la administración de 1 dosis aparece una reacción local importante, incluso con necrosis asociada (fenómeno de Arthus), se interrumpirá la vacunación (indica hiperinmunización del sujeto, probablemente por dosis previas).

TABLA 9 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. ^{er} 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

- **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 primovacunación es similar al resto de la población general. 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.

3.2 Indicaciones de la vacuna dTpa

Ante la reemergencia de la tos ferina, y con el objetivo de reducir la morbilidad en los adultos, desarrollar inmunidad de grupo, disminuir la transmi-

sión 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:** dosis de recuerdo frente a tétanos, difteria y tos ferina (aun cuando no se haya recibido componente pertúsico previamente): utilizar preferentemente dTpa frente a Td como dosis de refuerzo tras la primovacunación completa. Pauta: 2 dosis de dTpa, con un intervalo de 1 a 10 años entre dosis (tabla 9).
- **Profilaxis antitetánica en caso de heridas:** solo en individuos con primovacunación completa frente a tétanos.
- **Embarazadas:** vacunación en el 3.º trimestre, con el objetivo de proteger al recién nacido frente a la tos ferina mediante la transferencia trasplacentaria de anticuerpos, hasta que sea vacunado según el calendario de vacunación infantil. La vacunación de la gestante persigue reducir la gravedad y la mortalidad de la tos ferina en los lactantes desde el momento del nacimiento, sin que la medida tenga impacto directo sobre el resto de grupos de edad. La vacuna debe administrarse a la madre, independientemente de su estado de inmunización previa o del hecho de haber padecido la enfermedad.

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. La cobertura nacional en 2017 fue del 80,7 %, inferior a la alcanzada en 2016 (82,7 %).

Con la información disponible hasta el momento a nivel nacional se puede analizar el impacto de la vacunación sobre la incidencia de tos ferina (RENAVE), pero no sobre la gravedad, ya que las hospitalizaciones del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) se publican con más retraso.

Para saber si la vacunación reduce la enfermedad en los recién nacidos, obviando el efecto del patrón cíclico de la tos ferina, se calcula la razón de tasa de incidencia (RTI) comparando el grupo de edad en el que se espera reducción de enfermedad con otro grupo en el que no se espera (< 3 meses/3-11 meses).

Desde el año 2012, la RTI (< 3 meses/3-11 meses) se ha ido reduciendo progresivamente, pasando de 7,5 en 2012 hasta 2,2 en 2016. Es decir, que en 2012 la tos ferina en los menores de 3 meses fue 7,5 veces más frecuente que en los

niños de entre 3 y 11 meses, mientras que en 2016 lo fue solo 2,2 veces⁽¹⁰⁶⁾.

Pauta: 1 dosis de dTpa entre las semanas 27 y 36 de gestación (idealmente entre la 28-32). La vacuna debe repetirse en cada embarazo (con independencia del tiempo transcurrido desde el embarazo anterior), incluso en el mismo, si se hubiera recibido antes de la semana 20 de gestación.

- **Vacunación del personal sanitario** en áreas de pediatría y obstetricia, independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna Td.

Pauta: 1 dosis de dTpa, independientemente del tiempo desde la última dosis de Td.

3.3 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 10⁽¹⁰³⁾.

TABLA 10 PAUTAS DE ACTUACIÓN PARA LA PROFILAXIS ANTITETÁNICA EN HERIDAS

Situación de vacunación	HERIDA LIMPIA*	HERIDA TETANÍGENA**	
	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. 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.

**** 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.

Vacunación frente al herpes zóster

1. Introducción

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 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⁾.

2. Incidencia

El HZ es sobre todo una enfermedad de la edad adulta. El 95 % de los adul-

tos, y el 99,5 % de aquellos mayores de 40 años, presentan anticuerpos frente al 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 incidencia de HZ es bastante similar en todo el mundo. 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⁾. La enfermedad no muestra una tendencia estacional o epidémica y su incidencia no está relacionada con brotes epidémicos de la varicela.

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 ⁽¹¹⁷⁾.

No se dispone de información sobre la incidencia de HZ a nivel nacional. Para las 11 comunidades con información en el periodo 2005-2012, la incidencia de HZ se mueve en un rango entre 171,6 casos por 100.000 (Canarias, 2009) y 559 casos por 100.000 habitantes (Baleares, 2010) ⁽¹¹⁸⁾.

El papel que juega la vacunación de varicela en la epidemiología del HZ está en discusión. El aumento de la incidencia de HZ en los mayores de 65 años en Estados Unidos y otros países que se está viendo en los últimos años parece ser anterior a la introducción de la vacuna de varicela, y cada vez se asocia más con el aumento de la inmunosupresión y el envejecimiento de las poblaciones ⁽¹¹⁸⁾.

3. Impacto sobre la calidad de vida

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 intensi-

dad del dolor y otras molestias y el tiempo que permanecen) ⁽¹¹⁹⁾.

4. 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 HZ 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 sar-

pullido cutáneo característico, que aparece como manchas, para evolucionar en vesículas agrupadas en dermatomas, con la apariencia de un cinturón que no sobrepasa la línea medular del cuerpo. Estas vesículas se transforman en ampollas con líquido en su interior, generalmente dolorosas, y con un cuadro acompañante de ansiedad y seudogripal (fiebre, malestar general, etc.). Posteriormente, estas ampollas se secan y se transforman en costras durante 2-3 semanas.

Cuando el VVZ afecta al nervio trigémino aparecen lesiones en la cabeza, y en función de la porción del nervio afectado, las manifestaciones se localizan cerca del ojo, 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 ⁽¹²⁰⁾.

5. Morbilidad y mortalidad del herpes zóster

5.1 Complicaciones

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 ^(121, 122). 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 ⁽¹²³⁾.

Otras complicaciones del HZ, aunque menos frecuentes son:

- Desarrollo de infecciones secundarias en la localización del *rash*, habitualmente por estreptococos o estafilococos ⁽¹²³⁾.
- 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 ⁽¹²³⁾.

5.2 Hospitalización ⁽¹¹⁸⁾

En las comunidades con vacunación de varicela en adolescentes susceptibles y con vacunación en la infancia fuera del calendario de vacunación, la tasa de hospitalización global por HZ se redujo en un 9 % en el periodo posvacunal frente al periodo prevacunal.

En las comunidades que vacunan a los adolescentes y vacunan en la infancia dentro del calendario de vacunación, la tasa de hospitalización global por HZ no se ha modificado después de la introducción de la vacuna.

En los 6 años posteriores a la introducción de la vacuna de varicela se observa un incremento de las hospitalizaciones por HZ en los mayores de 64 años, que es más acusado en las regiones en las que más se ha reducido la incidencia de varicela (comunidades en las que se ha introducido la vacuna de varicela en la infancia en el calendario vacunal).

La evolución de las hospitalizaciones puede no ser paralela a la evolución de la incidencia de HZ, porque solo se ingresan los casos de HZ graves. Además, hay factores de la población asociados a la inmunodepresión que pueden jugar un importante papel en la epidemiología del HZ.

La incidencia y duración de la hospitalización se incrementa con la edad y la existencia de comorbilidad (sobre todo inmunosupresión y diabetes).

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 en hombres, mayores de 70 años y en pacientes con comorbilidad ⁽¹²⁹⁾.

5.3 Mortalidad

El HZ raramente provoca la muerte en pacientes inmunocompetentes, pero puede poner en riesgo la vida de pacientes con déficit en su sistema inmunitario. En España, en los últimos 14 años se ha registrado una media de 17,5 muertes por HZ al año (rango 12-28). El 90 % de los fallecidos por HZ tenía más de 75 años ⁽¹¹⁸⁾.

6. 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 ⁽¹³⁰⁾.

El zóster no complicado no requiere la hospitalización del paciente. Los pacientes con riesgo aumentado de

padecer diseminación (pacientes muy mayores o inmunodeprimidos) pueden obtener beneficio clínico del tratamiento con aciclovir IV, y aquellos que lo padezcan deben ser tratados con este antiviral.

El tratamiento de la NPH incluye agentes neuroactivos, como son los anti-depresivos tricíclicos, anticonvulsivos (como gabapentina o pregabalina) y analgésicos sistémicos (opiáceos o no) y tópicos (131-133).

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 (133).

7. 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 (134).

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 Estados Unidos, 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 cohor-

tes infantiles sobre la incidencia de HZ en los adultos no ha podido ser establecida aún.

7.1 Vacuna de virus vivos atenuados frente al herpes zóster

A. Composición

Zostavax® polvo y disolvente para suspensión inyectable, vacuna frente a HZ (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 antivaricelosas 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 (136).

B. Indicaciones

Zostavax® fue aprobada en Estados Unidos por la FDA en el año 2006 para la prevención del HZ y sus complicaciones en adultos mayores. Zostavax® se encuentra disponible en España desde octubre de 2014.

En cuanto a las recomendaciones para el uso de la vacuna, en la actualidad puede establecerse:

1. Según edad: adultos ≥ 60 años

- Aunque la vacuna desde 2011 está autorizada por la FDA para adultos ≥ 50 años, desde octubre de 2006 el ACIP de los CDC recomienda la vacunación siste-

mática a partir de los 60 años, dada la mayor carga de HZ y NPH en este grupo etario y la disminución de la eficacia vacunal a partir de los 5 años de su administración ⁽¹³⁵⁾.

- La EMA aprobó en 2007 la vacuna, inicialmente a partir de los 60 años, pero posteriormente la aprobó para los mayores de 50 años ⁽¹³⁶⁾.
- La European Geriatric Medicine Society recomienda su uso sistemático en ≥ 50 años; solo algunos países europeos (Austria, República Checa) se adhieren a esta recomendación.
- La vacuna no está autorizada para su uso en < 50 años.

2. Según patología de base

En función de la frecuencia y/o gravedad del HZ y NPH en estos pacientes, así como de la repercusión del HZ sobre la patología de base, se establecen dos categorías de priorización:

2.1. Grupo prioritario de vacunación

- Diabetes mellitus (tipo 1 o 2).
- EPOC avanzada en tratamiento con corticoides inhalados.
- Insuficiencia cardíaca crónica: clases funcionales II a IV de la escala NKF.
- Personas inmunocompetentes en las que se prevé un periodo de inmunosupresión (candidatos a trasplante, previo a quimio/radioterapia o tratamiento inmunosupresor, incluyendo

altas dosis de corticoides). El inicio de la inmunosupresión debe posponerse, al menos, 1 mes tras la vacunación.

2.2. 2.º nivel de prioridad: grupo prioritario de vacunación

- Enfermedad crónica respiratoria, cardíaca, hepática, renal, neurológica o metabólica no incluida en los grupos anteriores cuando no impliquen precaución o contraindicación.
- Cirugía mayor programada (previa a la intervención).
- Depresión mayor (esperar a que el paciente se estabilice).

Se puede administrar a personas con historia previa de HZ. No se recomienda en personas con antecedentes de vacunación frente a varicela. No es necesario comprobar padecimiento previo de varicela antes de la vacunación.

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 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 se inició en marzo de 2017 un programa de vacunación

para la cohorte de pacientes diabéticos (tipos 1 y 2) de 65 años.

C. Eficacia/efectividad

La eficacia clínica de la vacuna se ha evaluado en dos grandes estudios de fase III en mayores de 60 años de edad (*Shingles Prevention Study*, SPS) y en sujetos de 50-59 años de edad (ZEST), respectivamente ^(137, 138).

1. En adultos mayores de 60 años (*Shingles Prevention Study*, 38.546 participantes)

- Eficacia vacunal frente HZ del 51,3 % (IC_{95%}: 44,2-57,6).
- Eficacia vacunal frente a la NPH del 66,5 % (IC_{95%}: 47,5-79,2).
- Descenso de la carga de enfermedad (se considera gravedad, dolor y duración del episodio) del 61,1 % (IC_{95%}: 51,1-69,1).
- En sujetos ≥ 70 años o más, la eficacia protectora frente al HZ es menor que en los de 60-69 años (63,9 % frente a 37,6 %, respectivamente), pero se mantiene la eficacia en la reducción de la carga de la enfermedad y en la prevención de la NPH.

2. En adultos de 50-59 años (estudio ZEST, 22.439 participantes)

- Eficacia del 70 % (IC_{95%}: 54-81 %) en la prevención del HZ.
- No se ha establecido la eficacia y seguridad de la vacuna en adultos infectados por VIH.

3. Duración de la protección

- La persistencia de la edad en la duración de la protección con-

tra 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 ^(139, 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⁾.

D. Pauta de administración

Dosis única de 0,65 ml por vía SC o IM ^(142, 143). No se han determinado todavía la necesidad ni el momento de la revacunación.

E. Seguridad: efectos adversos, contraindicaciones, precauciones, interacciones

En cuanto a la seguridad, evaluada en los estudios SPS y ZEST ^(137, 138), 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.

- Reacciones adversas en el lugar de la inyección: los efectos adversos (eritema, tumefacción, calor local, dolor, prurito) fueron más frecuentes en el grupo que recibió la vacuna (48 % en ≥ 60 años y 63,9 % en los de 50 a 59 años); la mayoría de intensidad leve. Asimismo, se refirieron epi-

sodios de erupciones cutáneas similares al HZ o a varicela en ambos grupos ⁽¹⁴⁴⁾.

- Reacciones generales: poco frecuentes y similares tanto en el grupo que recibió la vacuna como en el que recibió el placebo (fiebre, malestar general, cefaleas, mialgias, anorexia, vómitos).
- La seguridad de las vías SC e IM fue similar, siendo menos frecuentes las reacciones locales con la IM.
- Al ser una vacuna viva atenuada, la vacuna está contraindicada en inmunocomprometidos. No se ha establecido su seguridad en pacientes por VIH, si bien parecen seguras en los VIH no inmunodeprimidos.
- La vacuna se puede administrar a personas con historia previa de HZ (si ha pasado más de 1 año desde que padeció el HZ). El perfil de seguridad fue similar al observado en sujetos sin antecedentes de 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 ⁽¹⁴⁵⁾.

- 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 frente a HZ. No se dispone de datos relativos al uso concomitante de otras vacunas.

7.2. Vacuna de subunidades adyuvada frente al herpes zóster

A. Composición

Shingrix® (GSK), se trata de una vacuna inactivada 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 ⁽¹⁴⁶⁾.

Se debe conservar entre 2-8 °C. No admite congelación.

B. Indicaciones

La vacuna está disponible en Estados Unidos desde octubre de 2018. En marzo de 2018, la European Medicines Agency ha autorizado su comercialización en la Unión Europea.

Indicaciones aprobadas en octubre de 2017 por el ACIP de los CDC ⁽¹⁴⁷⁾:

- Prevención HZ y NPH en adultos ≥ 50 años.
- Prevención HZ y NPH en adultos ≥ 50 años vacunados previamente con la vacuna de virus vivos atenuados: la vacuna de subunidades genera una respuesta inmune potente en sujetos previamente vacunados con vacuna atenuada, por lo que la revacunación con Shingrix[®] podría paliar el problema de la disminución de la protección conferida por Zostavax[®] a los 3-7 años de su administración.
- Se recomienda de forma preferente el uso de la vacuna inactivada de subunidades (Shingrix[®]) frente a la vacuna disponible atenuada (Zostavax[®]) en ≥ 50 años, por su mayor efectividad y protección más duradera para la prevención del HZ y las complicaciones relacionadas.
- La vacuna está autorizada para la prevención del HZ y sus complicaciones en adultos ≥ 50 años. Por el momento, la ACIP no ha emitido recomendaciones de uso en pacientes inmunodeprimidos, ya que fueron excluidos de los estudios de eficacia. Se

prevén nuevas recomendaciones a medida que se dispongan de datos adicionales en este grupo.

- La vacuna no está indicada para la prevención de la primoinfección por el VVZ, si bien no es necesario descartar varicela previa antes de su administración.
- Dada la posible recurrencia, los adultos con HZ previo deben recibir la vacuna. En caso de episodio activo de HZ, la vacunación se pospondrá hasta que haya pasado la fase aguda de la enfermedad.

Recomendaciones de la Autoridad Sanitaria Alemana (STIKO) publicadas en diciembre 2018

- Individuos sanos ≥ 60 años.
- Individuos ≥ 50 años en situación de inmunosupresión o que presenten enfermedades crónicas (VIH, inmunodeficiencias congénitas, artritis reumatoide, LES, enfermedades inflamatorias intestinales, EPOC, asma, patología renal o diabetes mellitus).

Recomendaciones del Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. (Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Julio 2018).

Utilización de vacuna en las personas adultas con las siguientes condicio-

nes de riesgo, en cuanto esté disponible. Se determinará más adelante la pauta más adecuada y el momento idóneo de la vacunación:

- Trasplante de órgano sólido (TOS) pretrasplante o posttrasplante.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Infección por el VIH.
- Tratamiento con fármacos anti-JAK.

C. Eficacia/efectividad

Los estudios iniciales 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)^(150, 151). 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⁽¹⁵²⁾.

La presentación de la solicitud de autorización de la vacuna en 2016 se basó 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 HZ 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 IM, separadas 2 meses) y cuyos resultados fueron publicados en el *New England Journal of Medicine* en abril de 2015 y septiembre de 2016, respectivamente:

1. En adultos ≥ 50 años (estudio ZOE 50; fase III)⁽¹⁵³⁾

- 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 6 casos de HZ 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 % (IC_{95%}: 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.
- NPH: no se notificaron casos en vacunados; 18 casos en el grupo placebo.

2. En adultos ≥ 70 años (estudio ZOE 70; fase III)⁽¹⁵⁴⁾

- Participaron 13.900 sujetos ≥ 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 HZ 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 %), por lo que no varía con la edad de vacunación.
- En los 4 años posteriores a la vacunación se produjo una disminución del riesgo de desarrollar HZ del 85,1 % (IC_{95%}: 64,5-94,8).
- Eficacia vacunal frente a NPH: 85,5 % (IC_{95%}: 58,5-96,3). El beneficio en relación a la NPH puede atribuirse al efecto en la prevención del HZ.
- El uso de analgésicos en el episodio de HZ se redujo del 71,7 al 43,5 % en los vacunados.

3. Análisis agrupado de sujetos ≥ 70 años en los estudios ZOE 50 y ZOE 70 (16.596 participantes)

- La eficacia de la vacuna frente al desarrollo de HZ fue del 91,3 % (IC_{95%}: 86,8-94,5).
- La eficacia de la vacuna frente a la NPH fue del 88,8 % (IC_{95%}: 68,7-97,1). En 70-79 años: 93,0 % (IC_{95%}: 72,5-99,2). En > 80 años: 71,2 % (-51,5-97,1).
- La eficacia no disminuyó de manera significativa en los 3 últimos años de seguimiento respecto del primero.

4. En pacientes inmunocomprometidos

- Elevada respuesta celular y humoral en adultos inmunocomprometidos (VIH y THP autólogos), que persiste tras 6 años de la vacunación (estudio fase II) (150, 151).
- En un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, en adultos con neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, linfomas de células B y T no Hodgkin), la vacuna indujo robustas respuestas celulares y humorales (estudio NCT01767467).

5. En adultos ≥ 50 años con herpes zóster previo

La historia previa de HZ no confiere protección completa frente a recurrencias. En enero de 2017 se publicó un estudio (155) de fase III, no aleatorio, abierto y multicéntrico, que evaluó la inmunogenicidad y la seguridad de Shingrix® en pacientes ≥ 50 años con tratamiento médico previo de historia documentada de HZ. Los 96 participantes (estratificados por edad: 50-59, 60-69 y ≥ 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.

D. Pauta de administración

- Dos dosis de 0,5 ml (0, 2-6 meses). Vía intramuscular.
- No es necesario reiniciar la serie de vacunas si han transcurrido > 6 meses desde la 1.^a dosis, si bien no se ha evaluado la eficacia de regímenes de dosificación alternativos. Si la segunda dosis se administra antes de 4 semanas tras la primera, deberá repetirse.
- Es necesario completar la pauta de 2 dosis, independientemente de la historia previa de HZ o de vacunación con vacuna atenuada.
- La revacunación con Shingrix® en sujetos previamente vacunados con Zostavax® podría iniciarse transcurrido un periodo mínimo de 2 meses desde la última dosis de vacuna atenuada.

E. Seguridad

- Estudio ZOE 50 ⁽¹⁵³⁾: 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. Las frecuencias de eventos adversos locales y generales en sujetos ≥ 70 años

fueron más bajas que en adultos de 50 a 69 años.

- Estudio ZOE 70 ⁽¹⁵⁴⁾: 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 > 50 años con HZ previo ⁽¹⁵⁵⁾: 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 HZ.
- Estudios de fase I-II muestran que la vacuna es segura en pacientes severamente inmunocomprometidos (pendientes de resultados de fase III).
- La vacunación de adultos ≥ 18 años con neoplasias hematológicas no reveló problemas de seguridad en los 6 meses posteriores a la administración.

- Shingrix® puede coadministrarse con la vacuna antigripal inactivada. No se dispone de datos relativos al uso concomitante con otras vacunas.

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 vacuna atenuada son la persistencia de una alta eficacia frente al HZ y la neuralgia posherpética en las personas de edad más avanzada y durante el tiempo de seguimiento ⁽¹⁵⁶⁾.

En una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis para comparar la eficacia, efectividad y la seguridad de las vacunas frente al herpes zóster (atenuadas y recombinante adyuvada de subunidades) en adultos de 50 o más años se constató que la vacuna inactivada fue significativamente superior a la vacuna atenuada y al placebo. Tras el análisis de 11 ensayos clínicos aleatorios, la vacuna recombinante se asoció estadísticamente con más efectos adversos locales que la vacuna atenuada (RR de 1,79) y que el placebo (RR de 5,63) ⁽¹⁵⁷⁾.

Por ello, una elevada cobertura de vacunación frente al HZ puede minimizar la elevada trascendencia sanitaria y económica de esta enfermedad (antivirales, neuralgia posherpética, visitas de atención de salud y hospitalización, etc.) ⁽¹⁵⁸⁾.

Principales vacunas y recomendaciones para viajeros ⁽¹⁵⁹⁾

1. 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 autotrataamiento.
- 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 11). En este sentido, la vacunación es una medida muy importante en la prevención de algunas enfermedades infecciosas.

2. Valoración especializada

La valoración especializada se realiza en los Centros de Vacunación Internacional (www.msc.es/salud/externor/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 los CDC), a los cuales se puede acceder vía internet (<http://www.cdc.gov/travel/index.htm>, <http://www.who.int/ith>).

TABLA 11 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.

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.

3. Recomendaciones de vacunación a viajeros susceptibles según destino

(Ver tabla 12).

4. 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.

TABLA 12 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.
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.

VACUNA	RECOMENDACIÓN
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.

TABLA 12 RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN A VIAJEROS SUSCEPTIBLES SEGÚN DESTINO (CONTINUACIÓN)	
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.

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.
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.

TABLA 12

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN A VIAJEROS SUSCEPTIBLES SEGÚN DESTINO (CONTINUACIÓN)

VACUNA	RECOMENDACIÓN
<p>Encefalitis centroeuropea</p>	<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.

Calendario de vacunación del adulto

1. Justificación

La vacunación es una de las estrategias coste-efectivas más importantes en la prevención primaria de las enfermedades infecciosas con que cuenta la salud pública en la actualidad. La introducción de programas masivos infantiles de vacunación ha permitido alcanzar importantes coberturas de vacunación en esta población que han tenido como resultado una disminución significativa (por lo menos del 95 %) en la incidencia y morbimortalidad de las enfermedades inmunoprevenibles ⁽¹⁶⁰⁾.

En nuestro entorno sanitario, la vacunación del adulto no recibe las mismas prioridades que la vacunación infantil. La vacunación del adulto debería ser una práctica de rutina en la atención sanitaria y su integración en la práctica asistencial cotidiana, tanto en Atención Primaria como en Especializada, supondría una oportunidad inmejorable para conseguir amplias coberturas vacunales. Pero la realidad es que, a pesar de los progresos realizados en los últimos años, aún existen algunas dificultades en la implantación de programas de inmunización dirigidos a este colectivo y todavía una parte importante de los adultos y mayores no está adecuadamente inmunizada de acuerdo con las recomendaciones actuales.

Las causas y consecuencias de la disminución de la protección inmunitaria en adultos se exponen en la tabla 13.

2. Criterios para la inclusión de vacunas en calendario de vacunación

El calendario de vacunación es la secuencia cronológica (la vacunación se recomienda en función de la edad) de vacunas que se administran sistemáticamente a toda la población en un país o área geográfica con el fin de obtener una inmunización adecuada en la población frente a las enfermedades para las que se dispone de una vacuna eficaz.

Una vez autorizada una vacuna para uso general en la población, la decisión de su inclusión o no en el calendario de vacunaciones sistemáticas de un país o región se basa, por lo general, en los siguientes criterios ^(161, 162):

- a)** Carga de la enfermedad (morbilidad, mortalidad, letalidad, incapacidad) en el país o región.
- b)** Seguridad de la vacuna.
- c)** Eficacia de la vacuna (valor protector en condiciones ideales de aplicación) medida mediante ensayos clínicos controlados.
- d)** Efectividad de la vacunación (valor protector en condiciones rutinarias de aplicación en la población) medida mediante estudios epidemiológicos observacionales.
- e)** Eficiencia de la vacunación (coste-efectividad y coste-beneficio de la aplicación universal de la vacuna) en la población del país en cuestión.

TABLA 13 CAUSAS Y CONSECUENCIAS DE LA BAJA PROTECCIÓN INMUNITARIA EN ADULTOS

<p>Causas de la disminución de la protección inmunitaria en adultos</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ausencia de vacunación o vacunación incompleta en la infancia por no disponibilidad de la vacuna o por cambios posteriores en las pautas con incorporación de dosis adicionales (por ejemplo, incorporación de una segunda dosis de vacuna TV en los años 90). 2. Ausencia de administración de dosis periódicas de recuerdo para mantener la protección. 3. Descenso de la inmunidad por disminución de la estimulación natural (<i>booster</i>) al reducirse la circulación del agente infeccioso. 4. Desaparición de la inmunidad asociada a la edad por el envejecimiento de la población (inmunosenescencia). 5. Descenso progresivo de la inmunidad con el tiempo (“waning”). 6. Incidencia de patologías de base que condicionan una mayor susceptibilidad. 7. Debido a una falta de educación sanitaria: <ol style="list-style-type: none"> a) Existe una parte de la población general con una percepción limitada del problema que representan las enfermedades inmunoprevenibles, considerando las vacunas innecesarias y peligrosas (movimiento antivacunas) o como una práctica preventiva de interés limitado a la población infantil, y que solo en circunstancias muy concretas (como, por ejemplo, al realizar un viaje) sería recomendable para los adultos. b) Algunos profesionales sanitarios infravaloran las posibilidades de la vacunación y tienen dudas sobre la seguridad y efectividad de la vacunación, con una sobrevaloración de efectos secundarios y contraindicaciones.
<p>Consecuencias de la baja protección inmunitaria en adultos</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Desplazamiento del padecimiento de las enfermedades propias de la infancia hacia la edad adulta, donde las complicaciones de estas patologías son a menudo más frecuentes y graves. 2. En otros casos, el padecimiento de la enfermedad infecciosa puede ser más leve en el adulto, pero estos adultos enfermos actúan como reservorio de la enfermedad y fuente de infección para colectivos sin protección en los que la enfermedad puede tener un curso más grave (tos ferina y lactantes). 3. Presentación de brotes en colectivos de adultos no inmunizados o con bajas coberturas de vacunación. 4. En los países desarrollados la mortalidad por enfermedades inmunoprevenibles es mayor en los adultos.

- f) Potencial teórico de eliminación-erradicación de la infección mediante la vacunación.

Los criterios b), c) y f) son universales, no variando de una población a otra. Los demás criterios, en cambio, son específicos de cada población y explican por qué los calendarios de vacunación sistemática no pueden ser universales, sino que deben adaptarse a la situación y necesidades específicas de cada país o región.

En relación con el primer punto, “carga de la enfermedad”, se analizan los datos disponibles en cada país sobre morbilidad, mortalidad, letalidad y discapacidad de las diferentes enfermedades inmunoprevenibles que afectan a la población a la que dicho calendario va dirigido, siendo susceptibles de inclusión las vacunas frente a:

- Enfermedades con elevada carga en dicha población, y que son susceptibles de reducción mediante la vacunación sistemática.
- Enfermedades prácticamente inexistentes como consecuencia de la vacunación masiva de la población infantil, pero en la vacunación del adulto forma parte de las estrategias para mantener la eliminación de la enfermedad.
- Enfermedades en las que, aunque se haya conseguido una importante reducción de su incidencia en los últimos años, se pretende reducir al máximo la morbilidad residual.

En cuanto al valor protector de la vacuna (punto d), las decisiones se basan en su eficacia protectora, en los

resultados de estudios observacionales que hayan evaluado la efectividad de la vacunación en condiciones rutinarias de aplicación a la población o en los de estudios descriptivos que hayan evaluado el impacto de los programas vacunales en la población.

Una vez introducida en el calendario de vacunación, es necesario evaluar el impacto que produce en la epidemiología de la enfermedad y los cambios en la dinámica de la infección y, en base a ello, revisar periódicamente las estrategias de vacunación. Por ello, todas las enfermedades incluidas en el calendario deberán ser objeto de vigilancia epidemiológica (revisión periódica de los protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica y de las enfermedades incluidas en la lista de Enfermedades de Declaración Obligatoria).

3. Recomendaciones de vacunación en adultos del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

En el último semestre del 2018, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud ha hecho públicos dos documentos en los que se reflejan las recomendaciones de vacunación en población adulta y en la perteneciente a grupos de riesgo ^(163, 164), y que suponen la actualización de las publicadas en 2004 por dicha ponencia ⁽¹⁶⁵⁾.

3.1 Recomendaciones de vacunación en población adulta sana

Se considera adulto sano a toda persona mayor de 15 años y no incluida en grupos de riesgo.

En la tabla 14 se exponen las recomendaciones de Vacunación sistemática del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS) en adultos sanos en España.

Estas recomendaciones difieren en dos aspectos fundamentales a las realizadas por la SEGG en adultos y que se exponen más adelante:

- El MSCBS recomienda la vacunación sistemática frente a neumococo con VNP 23v a los adultos de 65 o más años, edad a partir de la cual aumenta la incidencia de neumonía neumocócica y enfermedad invasiva por neumococo. No se recomienda el uso sistemático de VNC 13v ante la incertidumbre sobre las posibles variaciones que la vacunación sistemática de población infantil con VNC 13v (2015) pueda conllevar en los serotipos más frecuentemente causantes de neumonía neumocócica.
- En la actualidad, el MSCBS no recomienda la vacunación frente a HZ en adultos sanos.

En relación a la vacunación antimeningocócica, el MSCBS ha actualizado las recomendaciones de vacunación en un documento publicado en marzo de 2019 ante el aumento de la incidencia de EMI en nuestro país en las últimas temporadas (entre 2014-2018), fundamentalmente a expensas de los serogrupos C, W, Y, no tipables y des-

conocidos y con importante afectación entre 15 y 19 años⁽¹⁶⁶⁾.

En este documento se considera prioritaria la vacunación de adolescentes y adultos jóvenes mediante la implantación de las siguientes estrategias:

- Vacunación sistemática en población adolescente: sustitución de la vacunación actual a los 12 años de edad con vacunas MenC por vacunas MenACWY. De esta manera se espera obtener impacto directo en este grupo de edad y la protección al menos hasta los 17-18 años, cuando la transmisión de meningococo es mayor.
- Captación activa de los adolescentes y adultos jóvenes: vacunación de rescate de las cohortes de nacimiento entre 2001 y 2006 de manera coordinada en todas las comunidades autónomas, para cubrir la población restante hasta los 18 años de edad. La estrategia deberá dirigirse a alcanzar altas coberturas de vacunación, utilizando la captación de la población escolarizada en los centros educativos.

Las recomendaciones de vacunación del MSCBS de 2018 en adolescentes y adultos, junto con la realizada en 2016 en el calendario de vacunación infantil, han derivado en la publicación de un calendario sistemático de vacunación en población sana a lo largo de toda la vida, que se refleja en la tabla 15⁽¹⁶³⁾.

3.2 Recomendaciones de vacunación en grupos de riesgo

Algunas patologías o situaciones médicas pueden incrementar el riesgo

TABLA 14 VACUNACIÓN EN PERSONAS ADULTAS SANAS (MSCBS)

Vacuna	GRUPO DE EDAD		
	15-18 años	19-64 años	≥ 65 años
Tétanos y difteria (Td)	Completar vacunación si menos de 5 dosis con anterioridad	Completar vacunación si menos de 5 dosis con anterioridad	1 dosis de recuerdo. Completar si menos de 5 dosis con anterioridad
Triple vírica	2 dosis si es susceptible ¹	2 dosis si es susceptible ¹	
Varicela	2 dosis si es susceptible ²	2 dosis si es susceptible ^{2, 3}	
Menigococo (MenC)	1 dosis en no vacunados/as a partir de los 10 años de edad		
Hepatitis B	3 dosis en no vacunados/as. Pauta: 0, 1 y 6 meses		
VPH	3 dosis en mujeres sin vacunar. Pauta: 0, 1-2, 6 meses		
Neumococo			1 dosis de VN*
Gripe	1 dosis anual en convivientes/ personas que cuidan a personas de riesgo	1 dosis anual en convivientes/ personas que cuidan de personas de riesgo	1 dosis anual ⁴

1. Se recomienda la vacunación en personas sin historia documentada de vacunación nacidas en España a partir de 1970. Se administrarán 2 dosis de vacuna triple vírica con un intervalo de 4 semanas entre dosis. En caso de haber recibido 1 dosis con anterioridad, se administrará solo 1 dosis de vacuna. La recepción previa de 2 dosis de vacuna es sinónimo de inmunidad.
 2. En quienes no refieran antecedentes de padecimiento de varicela y/o herpes zóster o sean inciertos, se realizará serología, a menos que hayan recibido 2 dosis de vacuna y/o tuvieran una serología positiva. En susceptibles (IgG negativa) se administrarán 2 dosis con intervalo de 4 semanas entre dosis. En el caso de haber recibido previamente una sola dosis, recibirán una segunda sin necesidad de serología previa.
 3. Los casos infrecuentes de personas adultas ≥50 años susceptibles, deben vacunarse frente a varicela con 2 dosis.
 4. Gripe: una dosis en mayores, preferentemente a partir de los 65 años.
- * Vacunación frente a neumococo a los 65 años de edad, con VNP 23v.

TABLA 15 CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN A LO LARGO DE TODA LA VIDA

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Calendario recomendado año 2019

VACUNACIÓN	Edad					
	Prenatal*	0 meses	2 meses	4 meses	11 meses	
Poliomielitis			VPI	VPI	VPI	
Difteria-Tétanos-<i>Pertussis</i>	dTPa		DTPa	DTPa	DTPa	
<i>Haemophilus influenzae b</i>			Hib	Hib	Hib	
Sarampión-Rubéola-Parotiditis						
Hepatitis B^(d)		HB ^(d)	HB	HB	HB	
Enfermedad meningocócica C				MenC ^(f)		
Varicela						
Virus del papiloma humano						
Enfermedad neumocócica			VNC1	VNC2	VNC3	
Gripe	Gripe					

* Se administrará 1 dosis de vacuna frente a tos ferina en embarazadas entre las semanas 27 y 36 de gestación. En temporada de gripe se vacunará a embarazadas en cualquier trimestre de gestación.

(a) Se administrará la vacuna combinada DTPa/VPI a los menores vacunados con pauta 2+1 cuando alcancen la edad de 6 años. Los menores vacunados con pauta 3+1 recibirán dTpa.

(b) Vacunar o completar vacunación en caso de no tener administradas 5 dosis durante la infancia y adolescencia.

(c) Vacunar con 2 dosis si es susceptible.

(d) Pauta 0, 2, 4, 11 meses. Se administrará la pauta 2, 4 y 11 meses siempre que se asegure una alta cobertura de cribado prenatal de la embarazada y la vacunación de hijos/as de madres portadoras de AgHBs en las primeras 24 horas de vida, junto con administración de inmunoglobulina HB.

(e) En personas no vacunadas con anterioridad se administrarán 3 dosis con pauta 0, 1 y 6 meses.

(f) Según la vacuna utilizada, puede ser necesaria la primovacunación con 1 dosis (4 meses) o 2 dosis (2 y 4 meses de edad).

(g) Se administrará 1 dosis en las personas no vacunadas después de los 10 años de edad.

(h) Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.

(i) Vacunar solo a las niñas con 2 dosis.

(j) Vacunar solo a las mujeres no vacunadas con anterioridad, con pauta de 3 dosis.

(k) Vacunación frente a neumococo a los 65 años de edad.

EDAD									
12 meses	15 meses	3-4 años	6 años	12 años	14 años	15-18 años	19-64 años	≥ 65 años	
			VPI ^(a)						
			DTPa ^(a)		Td	Td ^(b)	Td ^(b)		Td
TV		TV				TV ^(c)	TV ^(c)		
						HB ^(e)			
MenC				MenACWY	MenACWY ^(g)				
	VVZ	VVZ		VVZ ^(h)		VVZ ^(h)	VVZ ^(h)		
				VPH ⁽ⁱ⁾		VPH ^(j)			
									VN ^(k)
									Gripe anual

de sufrir enfermedades inmunoprevenibles o su morbimortalidad, por lo que estos pacientes pueden requerir vacunas adicionales a las indicadas en población general, variaciones en las pautas utilizadas o monitorización de la protección a largo plazo. Del mismo modo, ciertas situaciones laborales o hábitos de vida pueden aumentar el riesgo de exposición a estas infecciones y requerir recomendaciones específicas de vacunación.

En las tablas 16 y 17 se recogen las recomendaciones de vacunación en grupos de riesgo publicadas por el MSCBS en 2018 ⁽¹⁶⁴⁾.

Para especificaciones en relación a la administración de cada vacuna en los diferentes grupos de riesgo, remitimos a la lectura de dicho documento.

En la actualidad, el MSCBS no recomienda la vacunación frente a HZ en adultos pertenecientes a grupos de riesgo con la formulación viva atenuada actualmente disponible en España, si bien considera indicado el uso de la formulación inactivada de subunidades en determinados pacientes de riesgo elevado:

- Receptores de trasplante de órgano sólido (pretrasplante o posttrasplante).
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Infección por el VIH.
- Pacientes en tratamiento con fármacos anti-JAK (por el elevado riesgo de reactivación de los virus herpes con estas terapias).

TABLA 16 VACUNACIÓN EN ADOLESCENTES Y MENORES DE 18 AÑOS CON CONDICIONES DE RIESGO

VACUNACIÓN	CONDICIÓN DE			
	Embarazo	Inmunodepresión (excepto VIH)	Infección por VIH	
			< 15 % o n.º CD4 < 200/µl	≥ 15 % o n.º CD4 ≥ 200/µl
Difteria-Tétanos-Pertussis	dTpa ^(a)		DTPa, dTPa o Td	
Haemophilus influenzae b			Hib	
Sarampión-Rubéola-Parotiditis	Contraindicada			
Hepatitis B			HB ^(d)	
Hepatitis A			HA	
Enfermedad meningocócica			MenACWY	
Varicela	Contraindicada			
Virus del papiloma humano			VPH ^(g)	
Enfermedad neumocócica		VNC 13 + VNP 23	VNC 13 + VNP 23	
Gripe	Gripe			

(a) Se administrará la vacuna dTpa en cada embarazo, entre las semanas 27-36.

(b) Vacunar si es susceptible o vacunación incompleta.

(c) Personas que no se hayan vacunado con anterioridad. Pauta con 2 dosis.

(d) En caso de no responder a primera pauta de vacunación, se administrará vacuna tipo adulto (pauta 0, 1, 6 meses).

(e) Se utilizará vacuna de alta carga antigénica (20 µg/0,5 ml) o específica para diálisis y prediálisis (si ≥ 15 años) en personas no vacunadas con anterioridad. Revisión serológica y revacunación cuando sea necesario.

(f) Vacunar si no hay antecedentes de infección ni vacunación previa.

(g) Tanto hombres como mujeres (3 dosis).

(h) VNC 13 + VNP 23 si cirrosis hepática.

	Recomendación específica por patología o condición
	Recomendación general
	Contraindicada
	No recomendada

RIESGO				
Asplenia, deficiencias de complemento y tratamiento con eculizumab	Enfermedad renal crónica avanzada y hemodiálisis	Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónicas	Enfermedad hepática crónica	Fístula de LCR. Implante coclear
si susceptible o vacunación incompleta ^(b)				
Hib				
TV si susceptible ^(c)				
	HB ^(e)		HB	
			HA	
MenACWY, MenB				
VVZ si susceptible ^(f)				
VNC 13 + VNP 23	VNC 13 + VNP 23	VNP 23	VNP 23 ^(h)	VNC 13 + VNP 23
anual				

4. Recomendaciones de vacunación en adultos de la SEGG

4.1 Recomendaciones de vacunación en población adulta sana

En la tabla 18 se exponen las recomendaciones de vacunación sistemática de la SEGG en adultos sanos.

4.2. Recomendaciones de vacunación en grupos de riesgo

En la tabla 19 se exponen las recomendaciones de vacunación en grupos de riesgo de la SEGG en adultos.

TABLA 17 VACUNACIÓN EN MAYORES DE 18 AÑOS CON CONDICIONES DE RIESGO

VACUNACIÓN	CONDICIÓN DE			
	Embarazo	Inmunodepresión (excepto VIH)	Infección por VIH	
			< 200 CD4/μl	> 200 CD4/μl
Difteria, Tétanos, Tos ferina¹	dTpa		Td si susceptible o	
<i>Haemophilus influenzae b</i>²				
Sarampión, Rubéola, Parotiditis³	Contraindicada			TV si susceptible
Hepatitis B⁴			HB ^(a)	
Hepatitis A⁵			HA	
Enfermedad meningocócica⁶			MenACWY	
Varicela⁷	Contraindicada			VVZ si susceptible
Herpes zóster⁸			HZ/su	
Virus del papiloma humano⁹			VPH ^(g)	
Enfermedad neumocócica¹⁰		VNC 13 + VNP 23	VNC 13 + VNP 23	
Gripe¹¹	Gripe			

(a) Se utilizará vacuna de alta carga antigénica o específica para diálisis y prediálisis. Revisión serológica y revacunación cuando sea necesario.

(b) VNC 13 + VNP 23 si cirrosis hepática o alcoholismo crónico.

- Recomendación específica por patología o condición
- Recomendación general
- Contraindicada
- No recomendada

1. Difteria, tétanos, tos ferina (Td, dTpa)

Información general:

Verificar el estado de vacunación previo y valorar el riesgo individual de tétanos antes de iniciar o completar una pauta de primovacuna con Td en personas adultas. El contacto con los servicios sanitarios, incluyendo los de prevención de riesgos laborales, se utilizará para revisar el estado de vacunación previo frente a tétanos y, en caso necesario, se vacunará con Td hasta completar 5 dosis frente a tétanos.

RIESGO						
Asplenia, deficiencias de complemento y tratamiento con eculizumab	Enfermedad renal crónica avanzada y hemodiálisis	Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónica	Enfermedad hepática y alcoholismo no crónico	Personal sanitario	Tabaquismo	Hombres que tienen sexo con hombres
vacunación incompleta ^(b)						
Hib						
TV si susceptible						
	HB ^(b)		HB	HB		HB
			HA			
MenACWY, MenB						
VVZ si susceptible						
						VPH
VNC 13 + VNP 23	VNC 13 + VNP 23	VNP 23	VNP 23 ^(b)			
anual						

Población de riesgo:

Embarazadas: 1 dosis de dTpa en cada embarazo, entre la 27 y la 36 semana de gestación.

2. *Haemophilus influenzae* tipo b

Población de riesgo:

Una dosis única de vacuna conjugada Hib, independientemente de la vacunación anterior.

- Personas en tratamiento con eculizumab.
- Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave.

3. Sarampión, rubéola y parotiditis (triple vírica-TV)

Información general:

Se aprovechará el contacto con los servicios sanitarios, incluyendo los de prevención de riesgos laborales, para revisar el estado de vacunación previo y, en caso necesario, se vacunará.

Está contraindicada la vacunación de embarazadas y personas inmunodeprimidas.

Población de riesgo sin evidencia de inmunidad:

- Mujeres en edad fértil sin historial de haber recibido al menos 1 dosis de TV.
- Infección VIH con ≥ 200 células/ μ l sin evidencia de inmunidad a sarampión.
- Profesionales sanitarios, estudiantes en centros sanitarios.
- Personas adultas susceptibles que no hayan recibido 2 dosis de TV.
- Personas que realizan viajes internacionales.

TABLA 17 (continuación)

4. Hepatitis B

Información general:

Realizar marcadores serológicos (anti-HBc, anti-HBs, AgHBs) antes de vacunar a personas con riesgo.

Realizar seguimiento serológico en personal sanitario, diálisis, infección por VIH e inmunodepresión y contactos sexuales de personas portadoras de AgHBs. No respondedores, en caso de una exposición a VHB, deberán recibir inmunoglobulina específica antihepatitis B. Personas en diálisis y prediálisis: vacuna adyuvada (AS04) con 20 µg de AgHBs, pauta 0, 1, 2, 6 meses, o vacuna de 40 µg de AgHBs, pauta 0, 1, 6 meses.

Población de riesgo:

- Enfermedad hepática crónica y alcoholismo crónico.
- Infección por el VIH.
- Trasplantados (órgano sólido o hematopoyético) o en espera de trasplante (TOS).
- Síndrome de Down.
- Riesgo de exposición (convivientes con personas enfermas, personas en diálisis, personas que se inyectan drogas, personas en situación de prostitución, hombres que tienen sexo con hombres, personas recientemente diagnosticadas de infección de transmisión sexual, personal sanitario, otro personal con riesgo).

5. Hepatitis A

Información general:

Solo se vacunará a personas con riesgo de infección. Una dosis y otra de recuerdo a partir de los 6 meses. Realizar marcadores prevacunales en nacidos antes de 1977.

Población de riesgo:

- Enfermedad hepática crónica y alcoholismo crónico.
- Trasplantados o en espera de trasplante.
- Infección por VIH.
- Riesgo de exposición (personas que se inyectan drogas, personas con conductas sexuales de riesgo).
- Prostitución, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, personal ocupacional que viaja a zonas de alta endemia).

6. Enfermedad meningocócica

Población de riesgo:

MenB: 2 dosis en personas de grupos de riesgo:

- Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave.
- Deficiencias sistema complemento.
- Tratamiento con eculizumab.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Padecimiento anterior de enfermedad meningocócica invasora.
- Personal de laboratorio expuesto a meningococo.

MenACWY: 2 dosis en personas de grupos de riesgo:

- Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave.
- Deficiencias sistema complemento.
- Tratamiento con eculizumab.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Padecimiento anterior de enfermedad meningocócica invasora.
- Personal de laboratorio expuesto a meningococo.
- Infección por VIH.

7. Varicela

Se realizará serología de varicela en personas adultas que no refieran antecedentes de padecimiento o este sea incierto. En caso de serología negativa, se administrarán 2 dosis de

TABLA 17 (continuación)

vacuna frente a varicela separadas 4-8 semanas. La recepción previa de 2 dosis de vacuna es sinónimo de inmunidad. Está contraindicada la vacunación en embarazadas y personas con inmunodeficiencias.

8. Herpes zóster

Población de riesgo:

Cuando la vacuna de subunidades (HZ/su) esté disponible, se determinará la pauta y el momento idóneo de vacunación.

- Trasplantados (TOS y TPH) o en espera del mismo (TOS).
- Infección por VIH.

9. Virus del papiloma humano

Población de riesgo: se administrarán 3 dosis tanto a hombres como a mujeres.

- Síndrome WHIM (IDP): vacuna que cubra tipos 6 y 11.
- Infección por VIH, hasta los 26 años.
- Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, hasta los 26 años.
- Personas en situación de prostitución, hasta los 26 años.
- Mujeres con tratamiento escisional de cérvix (cualquier edad).

10. Enfermedad neumocócica

Información general:

Se recomienda VNP 23 en ≥ 65 años. Algunas comunidades autónomas disponen de otras estrategias alternativas de vacunación frente a neumococo.

Población de riesgo:

VNP 23. Dosis de recuerdo, al menos, 5 años después de la dosis anteriormente administrada. Se vacunará a partir de los 65 años siempre que hayan transcurrido 5 o más años desde la dosis anterior.

- Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónica.
- Enfermedades neurológicas y neuromusculares graves.
- Hepatopatía crónica.
- Diabetes mellitus.
- Enfermedad celíaca.
- Personas institucionalizadas.

VNC 13+VNP 23, separadas 12 meses (al menos 8 semanas).

- Inmunodeficiencias y deficiencias sistema complemento.
- Tratamiento inmunosupresor.
- Asplenia o disfunción esplénica grave.
- Infección VIH.
- Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico.
- Trasplante.
- Fístula de LCR.
- Implante coclear.
- Antecedente de enfermedad neumocócica invasora confirmada.
- Cirrosis hepática y alcoholismo crónico.
- Síndrome de Down.

11. Gripe

Población de riesgo: una dosis anual en:

- Embarazadas.
- Mayores, preferentemente ≥ 65 años.
- Personas institucionalizadas.
- Personas adultas con condiciones de riesgo.
- Convivientes y personas que cuidan de otras con riesgo.

TABLA 18 CALENDARIO SISTEMÁTICO DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS RECOMENDADO POR LA SEGG (SEGÚN EDAD) ^(162, 163)

VACUNAS	GRUPO DE EDAD			
	< 15 a 18 años	18 a 50 años	de 50 a 60 años	≥ 60 años
Gripe¹				1 dosis anual
Td²	5 dosis: 3 dosis dT (primovacunación) + 2 refuerzos Calendario de vacunación infantil correcto (≥ 5 dosis): administrar 1 dosis en torno a los 65 años			
Triple vírica³	2 dosis			
Varicela⁴	2 dosis			
Zóster⁵			1-2 dosis (según formulación)	
Neumococo VNC 13⁶				1 dosis
Neumococo VNP 23⁷				1 dosis
Meningococo conjugada ACYW135	1 dosis			
Hepatitis B⁸	3 dosis			
Papiloma humano⁹	3 dosis en mujeres hasta los 26 años			

 Recomendada a todos los incluidos en este grupo de edad considerados susceptibles (sin antecedentes documentados de vacunación ni evidencia clínica o serológica de infección pasada)

 Recomendada a todos los incluidos en este grupo de edad y que presenten factores de riesgo añadido (ver tabla 19)

 No recomendada

- Una dosis de vacuna, preferentemente adyuvada/tetravalente en campaña de vacunación anual.
- Se considera a un individuo correctamente vacunado frente a tétanos cuando ha recibido 5 dosis de vacuna a lo largo de su vida. Los adultos con vacunación incompleta deben recibir las dosis necesarias hasta completar las 3 dosis de la primovacunación (0, 1, 6-12 meses) y, posteriormente, 2 refuerzos con un intervalo de 10 años. Se recomienda 1 dosis de recuerdo en torno a los 65 años a los vacunados correctamente en la infancia y adolescencia según el calendario vigente (con, al menos, 5 dosis frente a tétanos y difteria). Nunca debe reiniciarse la pauta, y cualquier dosis administrada en el pasado cuenta como parte de la misma.

En España no se recomienda específicamente la vacunación del adulto frente a difteria, dado el bajo nivel de riesgo existente, si bien se utilizará siempre formulación dT para completar la pauta frente a tétanos.

- Los adultos nacidos antes de 1970 se consideran inmunes frente a sarampión, parotiditis y rubéola. Los nacidos a partir de 1970 recibirán las dosis de TV necesarias hasta completar

TABLA 18 (continuación)

- un total de 2. En adultos sin factores de riesgo no está indicada la realización de serología previa a la vacunación.
- En los nacidos con posterioridad a 1984 se considerará como antecedente de vacunación completa frente a parotiditis la existencia de 2 dosis documentadas de TV elaboradas con las cepas Jeryl Lynn, Urabe o RIT 4385 de la parotiditis, ya que se han observado fallos vacunales con la vacuna elaborada con cepa Rubini (Triviraten®), que fue utilizada en España, de forma variable en las diferentes comunidades autónomas, entre 1993 y 1999.
- No es necesario realizar serología de rubéola en mujeres en edad fértil con historia documentada de, al menos, 1 dosis de vacuna triple vírica. Se debe evitar el embarazo en las 4 semanas posteriores a la vacunación con TV.
4. En España, menos del 10 % de los nacidos antes de 1990 y del 5 % antes de 1970 son susceptibles de padecer varicela. En los adultos sin antecedentes de vacunación completa (2 dosis), historia fiable de varicela o herpes zóster, o confirmación serológica de protección frente a la enfermedad, se debe determinar el nivel de IgG frente a VVZ y vacunar a los seronegativos con 2 dosis de vacuna, con un intervalo mínimo de 4 semanas entre ellas. Especial atención merece la inmunización de las mujeres en edad fértil (15-49 años). Evitar el embarazo en las 4 semanas posteriores a la vacunación frente a la varicela.
 5. Vacuna viva atenuada: dosis única. Aunque la vacuna está autorizada para su uso a partir de los 50 años, no se recomienda su administración hasta los 60, edad a partir de la cual aumenta la incidencia de HZ y neuralgia posherpética, debido a la disminución de la protección conferida por la vacuna a los 3-7 años de su administración. La vacuna se administrará independientemente del padecimiento previo de herpes zóster.
Vacuna inactivada de subunidades: 2 dosis (0, 2-6 meses). En el momento actual no está disponible en España, si bien sería la formulación preferentemente recomendada en adultos por su mayor efectividad y respuesta más duradera en comparación con la formulación viva atenuada. Está indicada en adultos a partir de los 50 años para la protección frente a HZ y neuralgia posherpética, e incluso se recomienda la revacunación con vacuna inactivada de los inmunizados previamente con la vacuna atenuada, distanciándola, al menos, 2 meses de ésta. La vacuna se administrará independientemente del padecimiento previo de herpes zóster.
 6. Dosis única administrada a partir de los 60 años. La revacunación no está indicada en adultos sanos. En adultos sanos que, por cualquier causa, hubieran recibido dosis previas de VNP 23v, se debe respetar un intervalo mínimo de 12 meses desde la última dosis de VNP 23v.
 7. Una dosis administrada a partir de los 60 años. En mayores de 60 años sin factores de riesgo añadido se recomienda respetar un intervalo de, al menos, 12 meses desde la administración de la dosis de VNC13v (intervalo mínimo de 8 semanas). Aquellos pacientes que, por cualquier motivo, recibieron 1 o más dosis de VNP 23v antes de los 60 años, recibirán 1 dosis adicional de VNP 23v tras cumplir esa edad, siempre que hayan transcurrido, al menos, 8 semanas (y preferiblemente 12 meses en adultos sanos) desde la administración de la dosis de VNC 13v y 5 años desde la última dosis de VNP 23v.
 8. En pacientes inmunocompetentes no está indicada la realización de anticuerpos posvacunales (AcHBs) ni la administración de dosis de recuerdo.
 9. Se recomienda la vacunación de todas las mujeres adultas hasta los 26 años. Pauta de 3 dosis en mujeres a partir de los 15 años (0, 1, 6 meses si la vacuna utilizada es la bivalente o 0, 2 y 6 meses en el caso de las tetra y nonavalentes). En la actualidad están disponibles vacunas que incluyen diferentes tipos oncogénicos de VPH: bivalente (16 y 18; genera protección cruzada frente al 31, 33 y 45), tetravalente (16 y 18; genera protección cruzada frente al 31) y nonavalente (16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). La tetra y la nonavalente incluyen también los tipos 6 y 11, de bajo riesgo oncogénico.
 10. Se observa en España un aumento de la EMI ocasionado por el incremento de casos por los grupos W135 e Y, así como un ligero aumento de casos por serogrupo C, en mayores de 15 años de edad. Con la finalidad de establecer protección comunitaria frente a estos grupos emergentes y mantener la existente frente al grupo C, se recomienda la administración de 1 dosis de vacuna antimeningocócica conjugada ACYW135 entre los 15 y los 18 años.

TABLA 19 CALENDARIO DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS PERTENECIENTES A GRUPOS DE RIESGO RECOMENDADO POR LA SEGG ^(162, 164)

VACUNAS	Conización por neoplasia cervical intraepitelial de alto grado CIN ≥ 2	Inmuno-compromiso (excluido VIH y receptores TPH)	Receptores TPH ^{18, 19}	Infección VIH según cantidad de T-CD4 por µl		Asplenia (anatómica o funcional) Deficiencias del complemento C ₃ , C ₅ -C ₉ , properdina, Factor D y H Pacientes en tratamiento con eculizumab	
				< 200	> 200		
Gripe ^{1, 2}							
Td/dTpa ⁴							
Triple vírica ^{5, 6}		7					
Varicela ^{6, 8}		7					
Zóster ⁹		La vacuna inactivada (subunidades) podría estar indicada si disponible				9	
Neumococo VNC 13 ¹¹						12	
Neumococo VNP 23 ¹¹						12	
Meningococo ACYW ₁₃₅ ¹³						12	
Meningococo B ¹⁴						12	
<i>H. influenzae b</i> ¹⁵						12	
Hepatitis B ¹⁶							
Hepatitis A ¹⁷		Tratamiento hepatotóxico					
Papilomavirus ¹⁸							
Polio inactivada							

 Recomendada a todos los incluidos en este grupo de riesgo considerados susceptibles (sin antecedentes documentados de vacunación ni evidencia clínica o serológica de infección pasada)

 Contraindicada

	Diabetes Cardiopatía ¹⁰ Enfermedad pulmonar crónica	Hepatopatía crónica Alcoholismo Receptores de concentrados de factores de coagulación	Insuficiencia renal avanzada (IV - V) Prediálisis, diálisis	Personas con múltiples parejas sexuales Usuarios de drogas por vía parenteral Receptores habituales de hemoderivados	Fístula LCR Implante coclear Antecedentes de ENI	Profilaxis posexposición
						Sarampión
		8				
	9	9	9			
		Cirrosis				
	Diabetes					

- Una dosis en campaña de vacunación anual. Además de los grupos de riesgo que figuran en esta tabla, la vacunación está indicada en: obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o superior a 40 kg/m²), hemoglobinopatías y anemias; otras enfermedades crónicas que comprometan el aparato respiratorio por aumento de secreciones o por disfunción neuromuscular, enfermedades neuromusculares graves; trastornos y enfermedades con disfunción cognitiva: síndrome de Down, demencias y otras; enfermedades inflamatorias autoinmunes; personal de servicios públicos, personal sanitario, trabajadores de residencias de ancianos o que atiendan a pacientes crónicos, cuidadores o convivientes de personas de riesgo.

TABLA 19 (continuación)

2. Vacunación en gestantes en cualquier trimestre si el embarazo coincide con la temporada gripal.
3. La pauta de profilaxis antitetánica depende de los antecedentes de vacunación y del tipo de herida (ver tabla 10). La dTpa solo podrá utilizarse como profilaxis antitetánica en individuos correctamente primovacunados frente a tétanos (con 3 dosis de T o dT).
4. En receptores TPH: por cuestiones de factibilidad se realizará con la vacuna combinada hexavalente (formulación pediátrica DTPa-Hib-VHB-VIP), administrada en pauta de 4 dosis (0, 1, 2 y 12 meses) iniciando la vacunación a los 6 meses del trasplante.
 En receptores de trasplante de órgano sólido, neoplasias/hemopatías malignas se recomienda el uso de dTpa como dosis de refuerzo.
 La vacunación con dTpa se recomienda sistemáticamente en el tercer trimestre de la gestación (entre la semana 27 y 36) para prevenir la tos ferina en lactantes, y debe repetirse en cada embarazo.
 El personal sanitario de Obstetricia y Pediatría se administrará 1 dosis de dTpa de refuerzo.
 Profilaxis posexposición a un caso de tos ferina: 1 dosis en adultos no inmunizados frente a la tos ferina o si han pasado más de 10 años desde la inmunización.
5. En profilaxis posexposición del sarampión, administrar antes de los 3 días posteriores al contacto.
6. En receptores de TPH se vacunará solo a pacientes seronegativos a partir de los 2 años del TPH, sin enfermedad crónica, injerto contra huésped y siempre y cuando haya transcurrido, al menos, 1 año sin inmunosupresión y, al menos, 8-11 meses desde la última dosis de inmunoglobulina o de la última dosis de plasma.
 Las mujeres en las que se haya detectado una falta de protección durante el embarazo a rubéola o varicela deben ser inmunizadas lo antes posible tras el parto.
7. Vacunar a susceptibles cuando no haya inmunocompromiso (4 semanas antes del trasplante, quimioterapia o tratamiento inmunosupresor).
 En pacientes que ya hayan iniciado la terapia inmunomoduladora o inmunosupresora necesario esperar un tiempo variable en función de la vida media del fármaco utilizado tras el cese de la terapia, siempre que esto sea posible (ver tablas 20 y 21).
8. Profilaxis posexposición (administrar antes de los 5 días posteriores al contacto). Debe incidirse especialmente en la vacunación del personal sanitario, contactos familiares de inmunocomprometidos, trabajadores de escuelas infantiles, viajeros internacionales y otras enfermedades crónicas que pueden predisponer a una varicela grave (enfermedad cutánea diseminada, mucoviscidosis y fibrosis quística, etc.).
9. Aunque la vacunación frente a HZ y neuralgia posherpética está indicada en todos los adultos a partir de los 50-60 años, en función de la formulación utilizada (ver tabla 18), se recomienda de forma prioritaria en los pertenecientes a determinados grupos de riesgo: pacientes inmunodeprimidos (la vacuna inactivada de subunidades sería la única que podría utilizarse en estos pacientes, una vez esté disponible en España), diabetes mellitus (tipo I o II), EPOC avanzada en tratamiento con corticoides inhalados, insuficiencia cardíaca crónica, personas inmunocompetentes en las que está previsto un periodo de inmunosupresión programada o posible en un futuro. Otros grupos recomendables: pacientes con enfermedad crónica no incluidos en los grupos anteriores, cirugía mayor programada (previo a la intervención), depresión mayor (no vacunar en la fase aguda, sino cuando se estabilice el paciente).
 El MSCBS prioriza el uso de la formulación inactivada de subunidades (cuando esté disponible) en determinados pacientes inmunodeprimidos de riesgo elevado: receptores de trasplante de órgano sólido (pretrasplante o postrasplante), trasplante de progenitores

TABLA 19 (continuación)

- hematopoyéticos, infección por el VIH y pacientes en tratamiento con fármacos anti-JAK (por el elevado riesgo de reactivación de los virus herpes con estas terapias).
10. La hipertensión arterial aislada no es indicación de vacunación frente a gripe, varicela o neumococo.
11. VNC 13: 1 dosis única. VNP 23: 1 dosis. Administrar una única dosis de refuerzo (2.ª dosis) en individuos vacunados hace más de 5 años que cumplan las siguientes circunstancias: a) Personas mayores de 60 años que recibieron la vacuna por alguna indicación antes de los 60 años b) Personas con alto riesgo de infección neumocócica grave (asplenia, fallo renal crónico, síndrome nefrótico, inmunosupresión, TPH), independientemente de la edad a la que fueron vacunados.
- Ver pauta combinada en tabla 18 cuando estén indicadas ambas vacunas (VNC 13 y VNP 23v).
- En receptores de TPH: comenzar la vacunación a los 3 meses del trasplante con 3 dosis de VNC 13 (3, 4 y 5 meses) y 1 dosis de VNP 23 a los 12 meses del trasplante. En caso de presentar EICH activa, se recomienda sustituir VNP 23 por una cuarta dosis de VNC 13, debido a la baja inmunogenicidad de VNP 23 en estos pacientes.
12. En la esplenectomía programada o pacientes que van a iniciar tratamiento con eculizumab, vacunar al menos 2 semanas antes de la cirugía/inicio del tratamiento.
13. En patologías asociadas con mayor riesgo de enfermedad meningocócica invasiva (EMI) (asplenia anatómica o funcional, deficiencias del complemento, tratamiento con eculizumab, personas con antecedentes de un episodio de EMI por serogrupos incluidos en la vacuna): 2 dosis separadas al menos 8 semanas. Administrar un recuerdo a los 5 años y valorar revacunaciones periódicas cada 5 años.
- En receptores de TPH: 2 dosis (pauta 0, 6), iniciando la vacunación a los 12 meses del trasplante.
- En profilaxis posexposición de contactos domiciliarios o sociales íntimos de pacientes con EMI, 1 dosis de vacuna que contenga el serogrupo causante del caso, aunque exista inmunización previa con vacuna de polisacáridos. Además, la vacunación está indicada en: viajeros a zonas de elevada endemicidad o en situación de epidemia (1 dosis de vacuna tetravalente conjugada y revacunación a los 5 años, si persiste el riesgo de exposición), personal de laboratorio que trabaje con muestras que puedan contener *Neisseria meningitidis* (1 dosis de vacuna tetravalente conjugada. La revacunación está indicada a los 5 años, siempre que persista el riesgo de exposición).
14. Iguales grupos de riesgo que los del punto 13. La pauta varía en función de la formulación utilizada: a) MenB 4C (Bexsero® GSK), 2 dosis separadas, al menos, 4 semanas, b) MenB fHbp (Trumemba® Pfizer), 3 dosis (0, 2 y 6 meses) para todos los grupos de riesgo son 2 dosis separadas, al menos, 4 semanas. No se ha establecido la necesidad de administración de dosis de recuerdo.
- En receptores de TPH: 2 dosis (pauta 0, 2) de MenB 4C (Bexsero® GSK), iniciando la vacunación a los 12 meses del trasplante.
- En el caso de profilaxis posexposición, la vacuna se utilizará solo en contactos con factores de riesgo o en situaciones de brote.
15. Una dosis: drepanocitosis, déficit del complemento, asplenia funcional o anatómica y tratamiento con eculizumab.
- En receptores TPH: por cuestiones de factibilidad se realizará con la vacuna combinada hexavalente (formulación pediátrica DTPa-Hib-VHB-VIP), administrada en pauta de 4 dosis (0, 1, 2 y 12 meses), iniciando la vacunación a los 6 meses del trasplante.
16. La vacunación es protectora si se consiguen valores de anti-HBs ≥ 10 U/l. Determinar anticuerpos anti-HB entre 1 y 3 meses después de administrar la pauta completa de vacunación para comprobar la seroconversión en vacunados tras la exposición a hepa-

TABLA 19 (continuación)

titis B, personal sanitario, hemodializados, inmunodeprimidos, parejas sexuales de portadores o pacientes con hepatitis B crónica. Si no hay respuesta vacunal, administrar 3 dosis adicionales. Si tampoco se obtuviera respuesta, no indicar nuevas series y se considerará como no respondedor. Pauta de 3 dosis (0, 1, 6 meses). Pautas aceleradas (si se precisa protección rápida por riesgo de exposición inminente): 4 dosis (0, 1, 2 y 12 meses o 0, 7, 21 días y 12 meses; esta última sólo con determinadas presentaciones comerciales, Engerix® GSK).

Hemodiálisis: vacuna adyuvada de 20 µg Fendrix® en pauta de 4 dosis (0, 1, 2, 6 meses). Verificar anualmente los títulos de anti-HB y si son < 10 U/l, administrar 1 dosis de refuerzo. En caso de no disponer de vacuna adyuvada podría utilizarse doble dosis de Engerix B® 20 µg en pauta de 4 dosis (0, 1, 2, 6 meses) o 3 dosis de HBVaxPro® 40 µg (0, 1, 6 meses).

Inmunocomprometidos: vacunar con doble dosis de Engerix B® 20 µg en pauta de 4 dosis (0, 1, 2, 6 meses).

En receptores TPH: por cuestiones de factibilidad se realizará con la vacuna combinada hexavalente (formulación pediátrica DTPa-Hib-VHB-VIP), administrada en pauta de 4 dosis (0, 1, 2 y 12 meses), iniciando la vacunación a los 6 meses del trasplante.

Además de los grupos de riesgo que figuran en esta tabla, la vacunación está indicada en: contactos íntimos o convivientes de portadores de AghBs; residentes y trabajadores en instituciones para discapacitados; reclusos y personal de instituciones penitenciarias; personas con enfermedades de transmisión sexual de repetición y sus parejas; viajeros a países endémicos; receptores de transfusiones o hemoderivados de manera repetida; trabajadores sanitarios y otros trabajos relacionados; personas que practican punciones percutáneas (tatuajes, acupuntura, *piercing*...).

17. 2 dosis (0, 6-12 meses). Los nacidos antes de 1960 se consideran inmunes (realizar cribado serológico prevacunacional). En profilaxis posexposición administrar en los primeros 14 días tras la exposición. Además de los grupos de riesgo que figuran en esta tabla, la vacunación está indicada en: manipuladores de alimentos, candidatos/receptores de trasplante hepático, viajeros a zonas endémicas, varones homosexuales, heterosexuales con prácticas de sexo anal-oral, receptores habituales de transfusiones o hemoderivados, residentes en instituciones cerradas y sus cuidadores, trabajadores en contacto con aguas residuales no tratadas, personal de guarderías, personal sanitario en contacto con material potencialmente contaminado, contactos domésticos de personas infectadas.

18. Mujeres conizadas, independientemente de la edad, para disminuir el riesgo de recurrencias por reinfección o reactivación. Administrar pauta de 3 dosis de forma precoz tras el diagnóstico de la lesión, preferentemente antes de la intervención y hasta 12 meses tras la misma. En las mujeres receptoras de TPH en las que exista indicación de vacunación por edad (menores de 26 años), se pospondrá el inicio de la vacunación hasta los 12 meses tras el trasplante, y se utilizará pauta de 3 dosis.

Se recomienda la administración de 3 dosis tanto en varones como en mujeres de los siguientes grupos de riesgo:

- Síndrome WHIM (inmunodeficiencia primaria): vacuna que cubra los tipos 6 y 11.
- Infección por VIH, hasta los 26 años.
- Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, hasta los 26 años.
- Personas en situación de prostitución, hasta los 26 años.

19. En receptores TPH, por cuestiones de factibilidad, se realizará con la vacuna combinada hexavalente (formulación pediátrica DTPa-Hib-VHB-VIP), administrada en pauta de 4 dosis (0, 1, 2 y 12 meses), iniciando la vacunación a los 6 meses del trasplante.

La administración de VIP también puede estar indicada en determinadas circunstancias específicas (viajes a zonas endémicas o epidémicas, exposición laboral).

TABLA 20 INTERVALOS PARA ADMINISTRAR VACUNAS ATENUADAS EN PERSONAS CON TERAPIA CON CORTICOIDES Y FÁRMACOS INMUNOMODULADORES

TRATAMIENTO		Desde la interrupción del tratamiento a la vacunación	Desde la vacunación al reinicio del tratamiento
Glucocorticoides	Dosis \geq 20 mg/día de prednisona o equivalente \geq 2 semanas	4 semanas	4 semanas
	Bolo	3 meses	4 semanas
FAMES convencionales	Metotrexato, azatioprina, 6-mercaptopurina	0 ^a a 3 meses	4 semanas
	Hidroxicloroquina, sulfasalazina y mesalazina (por vía oral)	4 semanas	2 semanas
	Otros (tacrólimus, micofelonato, ciclofosfamida y ciclosporina A)	3 meses	4 semanas
	Leflunomida	2 años ^b	4 semanas

(a) Se considera que las personas que reciben metotrexato a dosis de \leq 0,4/kg/semana, azatioprina \leq 3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina \leq 1,5 mg/kg/día, tienen inmunosupresión de bajo nivel, como en el caso de los tratamientos con corticoides a dosis no inmunosupresoras, no es necesario aplicar estos intervalos (37, 132, 144, 148).

(b) Debido a la larga semivida de la leflunomida, debe garantizarse un intervalo sin tratamiento de 2 años antes de la vacunación (117).

Fuente: Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.

TABLA 21 INTERVALOS PARA ADMINISTRAR VACUNAS ATENUADAS EN PERSONAS CON TERAPIA CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS

AGENTE BIOLÓGICO		Vacunas atenuadas		Vacunas inactivadas	
		Desde la interrupción del tratamiento a la vacunación	Desde la vacunación al reinicio del tratamiento	Desde la interrupción del tratamiento a la vacunación	Desde la vacunación al reinicio del tratamiento
Antagonistas TNF α	Etanercept	4 a 12 semanas	4 semanas	No es necesaria interrupción (la vacunación no está contraindicada, pero puede no ser eficaz)	No hay intervalo mínimo en el que esté contraindicada la vacunación, pero puede no ser eficaz
	Adalimumab	12 semanas	4 semanas		
	Golimumab	12 semanas	4 semanas		
	Certolizumab	12 semanas	4 semanas		
	Infliximab	12 semanas	4 semanas		
Inhibe unión CD28 a CD80/CD86	Abatacept	12 semanas	4 semanas		
Bloquea receptores IL6	Tocilizumab	12 semanas	4 semanas		
Anti-IL12/23	Ustekinumab	15 semanas	4 semanas		
Anti-IL-1	Anakinra	12 semanas	4 semanas		
	Canakinumab	12 semanas	4 semanas		
Anti-CD20	Rituximab	12 meses	4 semanas	6 meses ^a	4 semanas
Anti-BLyS	Belimumab	12 semanas	4 semanas	4 semanas ^a	4 semanas
Anti-CD52	Alemtuzumab	12 meses	6 semanas	6 meses	4 semanas

No se dispone de evidencia suficiente sobre los intervalos entre el cese del tratamiento inmunosupresor y la vacunación. Las recomendaciones se basan en opiniones de expertos y en las propiedades farmacológicas de los diferentes inmunosupresores, tiempo de semivida de eliminación y efecto residual sobre el sistema inmune (132, 136).

^(a) La vacunación se puede realizar dentro de los 6 meses posteriores a rituximab, pero en esta situación es alto el riesgo de una respuesta insuficiente a la vacuna.

Fuente: Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.

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. 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. 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>.
7. Forcada Segarra JA. El Acto Vacunal. Vacunas. Investigación y Práctica. 2014;15 (Supl.1): 272-83. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-vacunas-72-pdf.S1576988714700883-S300>.
8. Leroux-Roels G. Unmet needs in modern vaccinology: Adjuvants to improve the immune response. Vaccine. 2010;28S:C25-36.
9. Vaccination Procedures. The Australian Immunisation Handbook. 10th Ed. (Updated June 2015).
10. Guía de Bioseguridad para los profesionales sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. 2015. Visita realizada en mayo de 2019. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/guiabioseg.pdf>.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Storage & Handling TOOLKIT. May 2014.
12. 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.
13. Abellán A, Aceituno P, Pérez J, Ramiro D, Ayala A, Pujol R. Un perfil de las personas mayores en España, 2019. Indicadores estadísticos básicos. Madrid, Informes Envejecimiento en red 22, 38 pp. [Fecha de publicación: 27/03/2019]. Disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos2019.pdf>.
14. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. Lancet Infect Dis. 2002;2:659-66.

15. Aspinall R, Del Giudice G, Effros RB, Grubeck-Loebenstien B, Sambhara S. Challenges for vaccination in the elderly. *Immun Ageing*. 2007;4:9.
16. 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>.
17. Vacunación antigripal y antineumocócica. Evaluación de la temporada 2017/2018. Consejería de Sanidad de la Región de Murcia.
18. Dirección General de Salud Pública. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad. Madrid. Enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid, año 2016. Sistema de Vigilancia de EDO. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. N.º 6. Volumen 23. Junio 2017.
19. Reporte interno Nielsen: Análisis campaña gripe SEGG, 2012 (datos no publicados).
20. Clark TC, Ward BW, Norris T, Schiller JS. Early Release of Selected Estimates Based on Data from the National Health Interview Survey, January-September 2017. 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.
21. 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.
22. National Foundation for Infectious Diseases. Call to Action: Integrating Vaccines for Adults into Routine Care. Disponible en: www.nfid.org/pdf/publications/adultimmcta.pdf.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza 2017-2018. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2018.
24. Nielsen J Vestergaard LS, Richter L, Schmid D, Bustos N, Asikainen T, et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clin Microbiol Infect*. 2019 Feb 18. doi: 10.1016/j.cmi.2019.02.011.
25. 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/docs/InclSNS/P_ESPANNA_2008_2012_SF.xls.
26. Estudio de Conocimiento y Actitudes en la Vacunación del Adulto. The Nielsen Company para GEsVA, 2007. Disponible en: www.vacunacionadulto.org.
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. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2017-2018 (Desde la semana 40/2017 hasta la semana 20/2018). 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/gripe.shtml>.
29. Instituto de Salud Carlos III. Informe semanal de Vigilancia de la Gripe en España. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Semana 15/2019. N.º 577. 18 de abril de 2019.

30. Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. En: Knipe DM, ed. *Fields virology*. 5th ed. LW&W. 2006.
31. Cate TR. Clinical manifestations and consequences of influenza. *Am J Med*. 1987;82(Supl. 1):15-9.
32. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis*. 2000;181:831-7.
33. Fleming DM, Cross KW, Pannell RS. Influenza and its relationship to circulatory disorders. *Epidemiol Infect*. 2005;133:255-62.
34. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:112-24.
35. Reina J. Las vacunas cuatrivalentes frente a la gripe estacional. ¿Son la solución definitiva? *Med Clin (Barc)*. 2014;142(8):355-7.
36. 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.
37. Amos García, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano R. Análisis coste-efectividad de la vacuna antigripal tetravalente en España. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(9):2269-77.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. López R, López JA, Mariano A, Mato G, Ramos P, Salleras LI. Vacunación frente a la gripe estacional en las personas mayores. Evaluación de la vacuna adyuvada. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017 Nov;52 Suppl 2:1-14.
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. Influenzae Vaccine. Data from the U.S. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS).
45. 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.
46. Mato G, Mariano A, Rodríguez G, Fereres J. Virus de la gripe y virus respiratorio sincitial: estrategias de inmunización activa. *Aten Primaria*. 2002;30(4):243-7.

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. 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.
51. 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 Rev Vaccines*. 2011;10(8):1143-67.
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, eds. *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. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017 Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Stockholm: ECDC; 2018.
58. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009 Apr;47(4):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, EDO 2017 Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. N.º 2. Volumen 24. febrero 2018.
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.
66. 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.
67. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. *Annual epidemiological report for 2016*. Stockholm: ECDC; 2018.
68. Centro Nacional de Epidemiología. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2016. Madrid, 2018.
69. Sistema de Información Microbiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2015. Madrid, 2016.
70. Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Hernández S, Muñoz-Almagro C, Pallarés R, Jané M y Grup de Treball de Vigilància de la Malaltia Pneumocòccica Invasiva a Catalunya. Sistema de notificació microbiològica de Catalunya. *Epidemiologia de la malaltia pneumocòccica invasiva a Catalunya*. Informe 2012-2016. Barcelona, abril de 2018.
71. Enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid, año 2017. *CMBD Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid*. N.º 2. Volumen 24. febrero 2018.
72. 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.
73. 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.
74. 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.

75. 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.
76. Ladhani, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018 Apr;18(4):441-51.
77. 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.
78. 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.
79. Devine V, Cleary D, Jefferies J, Anderson R, Morris D, Tuck A, et al. The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era. *Vaccine.* 2017;35:1293-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.035>.
80. Vissers M, Wijmenga-Monsuur AJ, Knol MJ, Badoux P, Van Houten MA, Van der Ende A, et al. Increased carriage of non-vaccine serotypes with low invasive disease potential four years after switching to the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in The Netherlands. *PLoS One.* 2018 Mar 30;13(3):e0194823. doi: 10.1371/journal.pone.0194823.
81. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0177113.
82. 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.
83. Shapiro ED, Berg AC, Austrian R, Schereeder D, Parcels V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide pneumonia. *N Engl J Med.* 1991;325:1453-60.
84. 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.
85. WHO. www.who.int/immunization/PPV23_Additional_summary_Duration_protection_revaccination.Pdf.
86. Remschmidt 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. doi:10.1186/s12879-016-2040-y.
87. Moberley S, Holden J, Tatham D, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD000422.

88. 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.
89. Pneumo 23[®]. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es>.
90. 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.
91. Campins Martí M. Vacunas antineumocócicas. Nuevas vacunas conjugadas para el adulto. *Eimc*. 2015;33(9):617-24.
92. 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.
93. Prevenar 13[®]. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es>.
94. 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.
95. 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.
96. McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Bradford D, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 30;67(10):1498-506.
97. Bonnave C., Mertens D, Ghesquiere B, Cobbaert K., Peetermans W, Verhaegen J, Deschodt M, Flamaing. Congress of the European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS), 13th edition. Nice, France. 20-22 September 2017. En <https://lirias.kuleuven.be/handle/123456789/603510>.
98. Nota informativa sobre vacunación frente a Neumococo en el adulto. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Madrid, enero de 2018. En <http://www.madrid.org>.
99. Vallejo Torres L, Linertová R, Castilla I, Ramos García V, Castilla Catalán J, Barricarte Gurrea A, et al. Coste-efectividad de la vacunación antineumocócica en adultos > 60 años. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

100. Nishikawa AM, Sartori AMC, Mainardi GM, Freitas AC, Itria A, Novaes HMD, et al. Systematic review of economic evaluations of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in individuals 60 years of age or older. *Vaccine*. 2018 May 3;36(19):2510-2522. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.03.070.
101. Van Buynder P, Booy R. Pneumococcal vaccination in older persons: where are we today? *Pneumonia*. 2018;10:1. <https://doi.org/10.1186/s41479-017-0045-y>.
102. Pilishvili T, Bennett N. Pneumococcal disease prevention among adults: strategies for use of pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2015;33:D60-5.
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. 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.
105. European Centre for Disease Prevention and Control. Tetanus. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018.
106. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. RENAVE. Situación de la Tos ferina en España, 1998-2016. Análisis preliminar del Impacto de la Vacunación de Tos ferina en Embarazadas. Madrid, 25 de abril de 2018.
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. 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.
118. Centro Nacional de Epidemiología. Informe sobre la situación de la Varicela y el Herpes Zóster en España 1998-2012.
119. 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.
120. Cisterna R ed. Documento de Consenso en Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-herpética. Asociación de Microbiología y Salud (AMYS). 2014.
121. Johnson RW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Expert Rev Vaccines.* 2010;9:21-6.
122. Jeon YH. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: practical consideration for prevention and treatment. *Korean J Pain.* 2015;28(3):177-84.
123. Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician.* 2000;61:2437-44.
124. Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and managing postherpetic neuralgia. *Drugs Aging.* 2012;29:863-9. 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. 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.
131. Fashner J, Bell AL. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Phys.* 2011;83(12):1432-7.

132. 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.
133. 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.
134. Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis*. 2010 Jul 15;51(2):197-213.
135. Prevention of Herpes Zoster Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and Reports*. 2008 June 6;57(RR-5).
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. Van Epps P, Schmader KE, Canaday DH. Herpes Zoster Vaccination: Controversies and Common Clinical Questions. *Gerontology*. 2016;62(2):150-4.
146. 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.

147. Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:103-8. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5>.
148. 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.
149. 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 \geq 50 years of age. *J Infect Dis.* 2013;208(12):1953-61.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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 \geq 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.
156. Cunningham AL. The herpes zoster subunit vaccine. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(2):265-71.
157. Tricco A, Zarin W, Cardoso R, Veroniki AA, Khan PA, Nincic V, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *Br Med J.* 2018;363:k4029.
158. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones Recomendaciones de utilización de vacunas frente a hepatitis B para adultos en situación de problemas de suministro. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional. 2017. Recomendaciones acordadas en reunión de Comisión de Salud Pública, 27 de julio de 2017.

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. Arrazola MP, De Juanes Pardo JR, García de Codes Ilario A, et al. Conceptos generales. Calendarios de vacunación sistemática del niño y del adulto en España. Impacto de los programas de vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(1):58-65. doi. 10.1016/j.eimc.2014.12.001.
161. Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011.
162. Comité Interdisciplinar de vacunación de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Vacunación en Adultos y Mayores. Algoritmos y protocolos de actuación. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Madrid. 2018. ISBN: www.segg.es.
163. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018.
164. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.
165. Grupo de trabajo vacunación de adultos de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación de adultos. Recomendaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2004.
166. Grupo de trabajo vacunación frente a EMI de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, marzo 2019.



Sociedad Española
de Geriatría y Gerontología

Príncipe de Vergara, 57-59 · 28006 Madrid

Teléfono: 914 111 707 · Fax: 915 647 944

Correo electrónico: segg@segg.es

www.segg.es

Con la colaboración de

