

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

2016-2017



Sociedad Española  
de Geriatria y Gerontología

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

---





Sociedad Española  
de Geriátría y Gerontología

# RECOMENDACIONES DE **VACUNACIÓN** PARA **ADULTOS Y MAYORES** 2016-2017

## 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

---

Este documento ha sido editado con la colaboración de Sanofi Pasteur MSD.  
Sanofi Pasteur MSD no ha intervenido en la generación y redacción de contenido.

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

Coordinación editorial:



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

ISBN: 978-84-7867-412-1  
Depósito Legal: M-19242-2016

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.

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

- Dr. Ramón Cisterna Cáncer  
Presidente del Grupo estudio Vacunas (GEVAC) de la SEIM. Jefe de Servicio de Microbiología Clínica del Hospital de Basurto. Bilbao. Catedrático de Microbiología Médica de la Universidad del País Vasco.
- D. José Antonio Forcada Segarra  
Diplomado en Enfermería. Miembro de la Junta Directiva de la AEV (Asociación Española de Vacunología).
- Dr. Pedro Gil Gregorio  
Jefe de Servicio de Geriátría del Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.
- Dr. José Gutiérrez Rodríguez  
Especialista en Geriátría. Servicio de Geriátría del Hospital Monte Naranco. Oviedo.
- Dr. Gregorio Jiménez Díaz  
Director de la web de la SEGG. Coordinador del Servicio de Urgencias del Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.
- Dra. Rosa López Mongil  
Geriatra. Centro Asistencial Dr. Villacián. Valladolid.
- Dr. José Antonio López Trigo  
Presidente de la SEGG. Especialista en Geriátría. Ayuntamiento de Málaga.
- Dr. Alberto Mariano Lázaro  
Especialista en Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.
- Dra. Gloria Mato Chaín  
Especialista en Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.
- 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	7
Fundamentos generales en vacunación	9
1. Pauta de vacunación. Edad de administración e intervalos entre dosis	9
2. Administración simultánea y no simultánea de diferentes vacunas	10
3. Coadministración de vacunas y otros productos inmunobiológicos	11
4. Vacunas combinadas	12
5. Intercambiabilidad de vacunas	12
6. Seguridad vacunal	13
7. Vías de administración de las vacunas	15
8. Manipulación y conservación de vacunas	17
9. Pacientes con alteraciones del sistema inmunitario	17
Retos en la vacunación de los adultos mayores de 60 años	19
Recomendaciones de vacunación de los adultos mayores de 60 años en razón de la edad	23
Vacunación antigripal	25
Características clínicas de la gripe	25
Impacto epidemiológico y social de la gripe	27
La vacunación, clave para el control de la gripe	29
Efectividad vacunal	31
Vacunación antigripal y beneficios para la salud de las personas mayores	33
Seguridad vacunal	33
Recomendaciones oficiales de vacunación antigripal	34
Vacunación antigripal: recomendaciones de la SEGG	35

<b>Vacunación frente a neumococo</b>	<b>37</b>
Microbiología	37
Características clínicas, epidemiología y carga de la enfermedad neumocócica invasora (ENI)	40
Vacunas frente a neumococo	44
<b>Vacunación antineumocócica: recomendaciones de la SEGG</b>	<b>51</b>
<b>Vacunación frente a la difteria, tétanos y tos ferina</b>	<b>55</b>
Difteria	55
Tétanos	56
Tos ferina	57
Vacunas disponibles para la inmunización del adulto	59
<b>Vacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina: recomendaciones de la SEGG</b>	<b>61</b>
Primovacunación en adultos	61
Dosis de refuerzo en adultos	62
Profilaxis antitetánica en caso de herida	62
<b>Nuevas vacunas: vacunación frente al herpes zóster</b>	<b>65</b>
Patogenia y clínica del herpes zóster	66
Morbilidad y mortalidad del herpes zóster	66
Tratamiento del herpes zóster	68
Prevención del herpes zóster	68
<b>Vacunas de aplicación no sistemática indicadas en personas con determinadas condiciones médicas o situaciones epidemiológicas especiales</b>	<b>73</b>
Varicela	73
Hepatitis B	73
Enfermedad meningocócica	74
<b>Recomendaciones generales de vacunación para adultos &gt; 60 años por indicación médica o en situaciones epidemiológicas especiales</b>	<b>77</b>
<b>Principales vacunas y recomendaciones para viajeros</b>	<b>79</b>
La consulta preventiva para viajeros a destinos internacionales	79
Valoración especializada	79
Recomendaciones para la prevención de otras enfermedades	86
<b>Bibliografía</b>	<b>87</b>



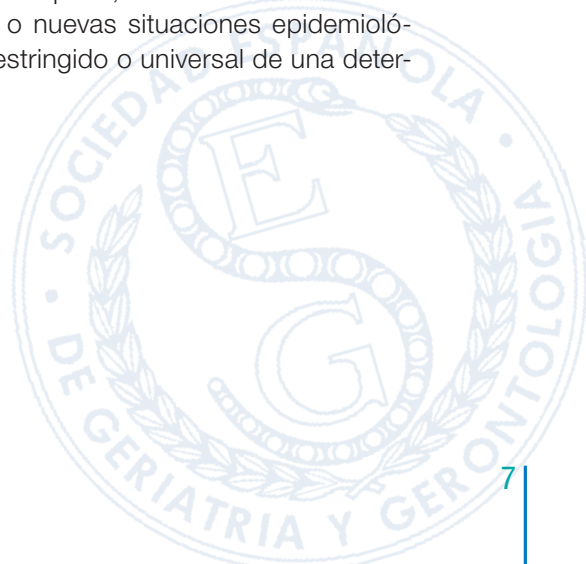
# Introducción

---

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

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

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





# Fundamentos generales en vacunación

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

La respuesta vacunal entre diferentes sujetos varía en función de múltiples factores, como el tipo de vacuna, la naturaleza y dosis del antígeno vacunal, la vía de administración, la edad de la persona y su estado de salud y de su sistema inmunitario.

### Edad

Las recomendaciones basadas en la edad se establecen en función de los riesgos que presenta un grupo etario ante una determinada infección, así como los riesgos del grupo a padecer complicaciones en su salud y la respuesta que cabe esperarse a una vacunación específica. El límite inferior de un determinado grupo de edad en riesgo a la exposición de una infección lo marca la edad más joven de dicho grupo donde haya podido constatarse la eficacia y seguridad de la vacuna apropiada.

### Tipo de vacuna

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

sacáridos no conjugados y las vacunas de microorganismos vivos, puede ser necesaria la administración de 2 o más dosis para obtener la respuesta vacunal adecuada. Los toxoides frente al tétanos y la difteria necesitan de la administración de dosis de refuerzo para el mantenimiento de concentraciones protectoras de anticuerpos.

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

El proceso de conjugación de un polisacárido con una proteína transportadora mejora la efectividad de una vacuna de polisacáridos mediante la inducción de una respuesta T-dependiente. Muchas de las vacunas que estimulan tanto la inmunidad celular como la producción de anticuerpos neutralizantes (por ejemplo, las vacunas de virus vivos) suelen inducir inmunidad duradera, incluso si las concentraciones de anticuerpos decaen con el tiempo tras la vacunación. La exposición posterior al virus salvaje provoca habitualmente una respuesta anamnésica rápida que impide la viremia <sup>(1)</sup>.

## Intervalos mínimos entre dosis de una misma vacuna

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

En casos muy concretos, los intervalos pueden acortarse, como pudiera ser el de un viajero a una zona endémica o cuando se necesite acelerar la protección. Para tales casos existen pautas aceleradas de vacunación que hacen uso de intervalos más cortos entre dosis en relación con las pautas convencionales. Ninguna vacuna debería utilizarse en intervalos aún más cortos o por debajo de la edad mínima para la que esté indicada.

Algunas vacunas, como los toxoides tetánico y diftérico, pueden producir, cuando se administran dosis de repetición con un intervalo de tiempo inferior al recomendado, un incremento en las reacciones adversas, locales o sistémicas.

Se recomienda adherirse en lo posible a las pautas de administración recomendadas para cada vacuna, de forma que la incidencia de las reacciones no deseadas sea la mínima posible, sin afectar al efecto protector deseado.

## Intervalos máximos entre dosis de una misma vacuna

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

Se deben aplicar las siguientes excepciones:

- Cuando las 3 dosis de la serie de vacunación antitifoidea oral atenuada no se hayan completado en 10 días, es recomendable repetir la serie entera.
- Vacunación postexposición frente a la rabia. Un retraso en la administración de alguna dosis de la serie de vacunación no obliga a repetirla, pero en caso de desviaciones importantes deberá practicarse una serología específica a los 7-14 días de su finalización, para asegurar la eficacia de la inmunización<sup>(2)</sup>.

## 2. Administración simultánea y no simultánea de diferentes vacunas

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

- Las diferentes vacunas inactivadas, las atenuadas y las inactivadas, y las atenuadas orales e intranasales pueden administrarse en cualquier momento, antes o después, sin necesidad de respetar intervalo alguno entre ellas. No deben darse simultáneamente formulaciones vacunales distintas contra una misma enfermedad, por ejemplo las vacunas conjugadas del neumococo o meningococo y las polisacáridicas correspondientes.

- Las vacunas atenuadas orales y las parenterales atenuadas pueden administrarse en cualquier momento, antes o después de cada una de ellas. Como excepción, la vacuna frente a la fiebre amarilla debe separarse, al menos, 4 semanas de la triple vírica para prevenir así posibles respuestas subóptimas, por lo que no puede administrarse simultáneamente.
- Las vacunas atenuadas parenterales no administradas simultáneamente deben separarse por un intervalo mínimo de 4 semanas para evitar interferencias en su inmunogenicidad.

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

La administración simultánea de vacunas requiere de evidencia experimental y clínica para poder ejecutarse. La gran ventaja de la administración simultánea de vacunas es disponer de la garantía de que un sujeto se protege total y completamente, en la edad adecuada y en un único acto médico.

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

En adultos mayores, la administración simultánea de las vacunas neumocócicas y la vacuna antigripal resulta en la producción satisfactoria de anticuerpos, y sin que se incrementen ni la incidencia ni la gravedad de los acontecimientos adversos <sup>(5)</sup>, por lo que la administración simultánea está muy recomendada en aquellas personas en las que ambas vacunas estén indicadas.

También pueden administrarse simultáneamente la vacuna frente a tétanos, difteria y tos ferina acelular (dTpa) con la vacuna trivalente inactivada antigripal <sup>(6)</sup>.

### 3. Coadministración de vacunas y otros productos inmunobiológicos

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

Las vacunas inactivadas, las atenuadas orales o la antigripal intranasal no se inhiben por la recepción previa de productos inmunobiológicos.

La transfusión de hematíes lavados no interfiere la eficacia de las vacunas, dada la escasez de anticuerpos que vehiculan.

La inmunogenicidad de la vacuna contra la fiebre amarilla no se afecta por la administración concurrente de productos inmunobiológicos.

La vacuna contra el zóster no se inactiva por los productos que contienen anticuerpos, por lo que pueden administrarse conjuntamente o con cualquier intervalo de separación.

#### 4. Vacunas combinadas

Son aquellas que agrupan en un único preparado los componentes separados de distintas vacunas para proteger frente a distintas enfermedades o prevenir la infección causada por distintas variantes o cepas de un mismo agente infeccioso.

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

Al reducir el número de inyecciones que se administran, las vacunas combinadas mejoran la percepción de

pacientes y sanitarios sobre las vacunas <sup>(7)</sup>.

Las ventajas asociadas al uso de vacunas combinadas son: incrementan la cobertura vacunal de la población objetivo de la inmunización, reducen los costes logísticos y de almacenamiento, evitan la proliferación de actos médicos para un mismo paciente, simplifican los programas de vacunación y facilitan la unificación de pautas vacunales <sup>(2)</sup>.

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

#### 5. Intercambiabilidad de vacunas

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

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

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

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

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

## 6. Seguridad vacunal

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

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

### Sistemas de vigilancia de la seguridad vacunal

La modalidad fundamental de monitorización de los efectos secundarios de las vacunas es el sistema de notificación espontánea, como el *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) de los Estados Unidos, que se combina con dos sistemas de vigilancia activa: el *Vaccine Safety Datalink* (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.

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<sup>(2)</sup>.

## Contraindicaciones y precauciones<sup>(8)</sup>

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

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

La única contraindicación permanente aplicable a todas las vacunas es la historia clínica de un episodio grave de alergia (por ejemplo, anafilaxia) tras la administración de una dosis anterior de una vacuna o a alguno de los componentes de una vacuna.

Una precaución es alguna condición que presenta un individuo que pudiera incrementar el riesgo de desarrollar una reacción adversa grave o que pudiera comprometer el potencial inmunógeno de una vacuna (por ejemplo, la administración de una dosis de vacuna antigripal a una

persona con historia de síndrome de Guillain-Barré desarrollado durante un periodo de 6 semanas después de la inoculación de una dosis previa de vacuna antigripal o la administración de 1 dosis de vacuna frente a sarampión a una persona con inmunidad pasiva a sarampión por transfusión de sangre). Como norma general, un acto vacunal puede posponerse si nos encontramos ante una persona con una precaución vacunal, pero si el beneficio perseguido por la inmunización excede el riesgo de una reacción adversa, la vacunación puede llevarse a cabo (por ejemplo, la vacunación durante un brote frente a tos ferina en personas que hayan experimentado un síndrome de Guillain-Barré después de 1 dosis de vacuna).

Una precaución clásica para todas las vacunas es la presencia de una enfermedad entre moderada y grave, que curse con o sin fiebre. Si los síntomas son moderados o graves, la vacunación debe posponerse, evitando así la confusión entre los síntomas de la enfermedad y los posibles efectos adversos de la vacuna.

## Falsas contraindicaciones

Los profesionales sanitarios, a veces, pueden entender equivocadamente algunas condiciones o circunstancias clínicas como contraindicación o precaución a una vacunación, sin que realmente sea así. Entre las más frecuentes: presencia de diarrea, patología no grave del árbol respiratorio superior con o sin fiebre, reacciones adversas a dosis previas leves o moderadas, tratamiento antimicro-



biano en curso (con la excepción de las vacunas tifoidea oral y frente al cólera) o convalecencia de una enfermedad aguda leve.

La decisión de administrar o retrasar una vacunación mientras se padece o se convalece de una enfermedad aguda depende de la gravedad de los síntomas y de la etiología de la enfermedad. Tanto la eficacia como la seguridad de la vacunación de personas que padecen una enfermedad leve está documentada. La vacunación no debe retrasarse por la presencia de una enfermedad leve del tracto respiratorio u otra enfermedad aguda que curse con o sin fiebre<sup>(3)</sup>.

## Reacciones adversas y su prevención

Una reacción adversa es un efecto no deseado que se produce tras la administración de una dosis de vacuna. Las reacciones adversas posvacunación se clasifican en: a) locales, b) sistémicas y c) alérgicas. Las reacciones locales, como induración y enrojecimiento del sitio de la administración, suelen ser las más frecuentes y menos graves. Las reacciones sistémicas, como fiebre, ocurren con menor frecuencia, y las más graves, las reacciones de tipo alérgico (por ejemplo, anafilaxia), son las más infrecuentes.

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

Tras una vacunación puede sobrevenir un síncope (reacción de tipo vasovagal o vasodepresora), siendo más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, con el riesgo potencial de daños secundarios por caídas (fracturas, hemorragias). Para la prevención de este riesgo, se recomienda administrar la vacuna con el paciente sentado o tumbado.

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

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

## 7. Vías de administración de las vacunas

### Vía oral

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

### Vía intranasal

Existe una vacuna de la gripe de virus vivos atenuados autorizada en nuestro país para su uso en individuos

entre 24 meses de edad y hasta los 18 años.

## Vía inyectable

La mayoría de las vacunas que se administran son por vía inyectable intramuscular (IM) o subcutánea. Una u otra vía es determinada por la presencia de adyuvantes en la vacuna. Los adyuvantes son compuestos incorporados a las vacunas para aumentar la inmunogenicidad de los antígenos contenidos en las mismas o prolongar su efecto estimulador, haciendo posible la disminución de la cantidad de antígeno o el número de inyecciones. Los más utilizados son las sales de aluminio (hepatitis A, anti-neumocócica conjugada), el MF 59 (escualeno) (gripe), el AS04 (hepatitis B, VPH) o los virosomas (gripe, hepatitis A). En general, provocan un estímulo inespecífico de la inmunidad innata que potencia toda la respuesta inmune <sup>(9)</sup>.

Las vacunas inactivadas que contienen adyuvantes provocan mayor reactogenicidad local que las no adyuvadas y deben administrarse en el músculo, pues la administración subcutánea o intradérmica puede provocar irritación local, induración, inflamación y formación de granuloma.

En la administración intramuscular tiene importancia la elección de la aguja; el uso de agujas de mayor longitud se ha asociado con menor frecuencia de reacciones locales que con agujas más cortas, al inyectarse con mayor profundidad en la masa muscular. La elección de la aguja

depende de la edad del sujeto y de su masa muscular. La técnica de la inyección es fundamental para conseguir la máxima eficiencia del acto vacunal. La aguja debe tener la suficiente longitud para penetrar el músculo e impedir que el líquido se filtre en el tejido subcutáneo, pero no tan excesiva que pueda interesar nervios, vasos o hueso <sup>(10)</sup>. El personal a cargo de las vacunaciones debe estar entrenado y familiarizado con la anatomía de las áreas donde se inyecten las vacunas. La administración intramuscular requiere de un ángulo de 90° con la piel, preferentemente en el músculo deltoides o en el recto del muslo.

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

La técnica para la administración subcutánea requiere aplicar un ángulo de 45° entre la piel y la jeringa; en el adulto, en la parte superior del vasto externo del músculo tríceps, en la región posterior del brazo. La aguja a usar sería de 16 mm, de calibre 23-25 G, para insertar en el tejido subcutáneo <sup>(1-4)</sup>.

## 8. Manipulación y conservación de vacunas <sup>(11)</sup>

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, bacilo de Calmette-Guérin (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), comprobando que las vacunas se han mantenido entre +2 y +8 °C y que ni las vacunas ni los disolventes están congelados.

Las vacunas más sensibles al calor (termolábiles) deben almacenarse en la zona más fría (vacunas atenuadas) y en la zona menos fría aquellas que pierden su actividad a temperaturas inferiores a 0 °C (vacunas inactivadas, sobre todo las adsorbidas). Las vacunas de virus vivos atenuados pueden congelarse, pero pierden potencia a temperaturas altas, pues los virus se degradan con mayor celeridad si se almacenan a temperaturas más elevadas que las recomendadas.

- 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.

## 9. Pacientes con alteraciones del sistema inmunitario <sup>(12)</sup>

La incidencia o la gravedad de algunas enfermedades inmunoprevenibles es mayor en personas con alteraciones inmunológicas; de hecho, algunas vacunas se recomiendan específicamente para personas con déficit inmunitario.

Siempre que sea posible, las vacunas indicadas deberán administrarse antes de iniciar la inmunosupresión. Todos los convivientes del paciente inmunocomprometido deben tener actualizado el calendario de vacunaciones.

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

- Quimioterapia de inducción o consolidación del cáncer.
- Inmunodeficiencia combinada severa.
- Los 2 meses siguientes a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

- La existencia de enfermedad injerto contra huésped.
- Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), con un porcentaje de linfocitos CD4 < 15% en o un número absoluto < 200/mm<sup>3</sup>.
- Dosis de prednisona (o dosis equivalente para el resto de fármacos corticoideos) ≥ 20 mg/día, en mayores de 10 kg de peso, durante 14 días o más.
- Tratamiento con inmunomoduladores biológicos, tales como inhibidores del TNF- $\alpha$  o rituximab.

Los tratamientos con inmunosupresores o con inmunomoduladores biológicos están asociados con un riesgo de reactivación de hepatitis B en portadores crónicos y con cuadros graves de varicela en personas susceptibles que se infecten durante el tratamiento.

### Vacunas vivas atenuadas

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

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

### Vacunas inactivadas

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

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

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

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

La inmunosenescencia es una de las principales razones por las que se explica que las infecciones sean más frecuentes en personas de edad avanzada <sup>(13)</sup>. El término hace referencia a la disminución progresiva de la funcionalidad del sistema inmune con el transcurso de la edad, lo que provoca un declive en la respuesta a la infección, tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa <sup>(14)</sup>. La inmunosenescencia es un fenómeno

multifactorial no del todo bien entendido.

Como consecuencia de este fenómeno, se van a producir varias circunstancias que afectan al comportamiento del individuo frente a una infección: a) se produce una disminución en la inmunidad natural, debido a pérdida de la funcionalidad de los componentes celulares implicados (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 B y T (se invierte la relación entre células CD4 y CD8), 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 <sup>(15)</sup>.

Se están iniciando diversas estrategias de investigación que persiguen solventar o paliar el fenómeno de la inmunosenescencia, desde el trasplante de timo para revertir la atrofia progresiva que sufre este órgano con la edad, administración de interleucinas (IL-7), factores de crecimiento celulares, así como la producción de vacunas más potentes, utilizando vías de administración diferentes, adyu-

vantes o nuevos desarrollos (plásmidos, antígenos polipeptídicos, etc.).

A estas observaciones hemos de sumar otros retos de carácter social y logístico. A pesar del reconocimiento de la comunidad científica sobre el papel de las vacunaciones en la prevención de enfermedades infecciosas, la ejecución de las políticas de inmunización aún está lejos de rozar la perfección, incluso en países desarrollados. En Estados Unidos, el número de adultos que fallecen anualmente a consecuencia de una enfermedad inmunoprevenible es 350 veces mayor que en niños <sup>(15)</sup>. La National Foundation for Infectious Diseases estima que la gripe causa la muerte de 3.000-49.000 americanos y es la causa de unas 200.000 hospitalizaciones cada año, con unos costes asociados de 10.000 millones de dólares en una temporada de gripe clínicamente de moderada a grave <sup>(16)</sup>. En Europa, se estima que unas 40.000 personas fallecen cada año prematuramente por gripe <sup>(17)</sup>. Existen patrones epidemiológicos que asocian el exceso de mortalidad sobre lo esperado en mayores de 65 años con el periodo de máxima actividad gripal <sup>(18)</sup>.

En España, los datos publicados por el Ministerio de Sanidad indican que: a) las coberturas vacunales en las series primarias en niños menores de 1 año alcanzan –a nivel estatal– el 95% desde hace, al menos, 15 años, cumpliendo la mayoría de comunidades autónomas los objetivos marcados por la OMS; b) las coberturas de las dosis de refuerzo infantiles que se aplican a los 1-2 años de vida se

mantuvieron en 2014 en el 95,2%, a nivel estatal <sup>(19)</sup>. Igualmente, las coberturas vacunales en primovacunación (niños de 1-2 años) frente a sarampión se mantienen en torno al 96,1% a nivel nacional, y en el 93% para la dosis administrada entre los 3 y los 6 años; c) la revacunación frente Td en adolescentes es razonablemente elevada (80,6%); d) la vacunación frente al VPH en niñas adolescentes alcanzó el 73,1% en 2014, a pesar de todo el ruido mediático en contra que esta vacunación ha sufrido desde su comercialización, y e) la vacunación antigripal se estanca en la temporada 2014-2015 en el 56,2% en personas de 65 o más años <sup>(19, 20)</sup>, una cifra similar a la de la anterior campaña (56,4%), 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%.

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 <sup>(20)</sup>.

El Ministerio de Sanidad no ofrece datos de cobertura de vacuna neumocócica en la población adulta de esta vacuna. Si hacemos referencia a los datos publicados por la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia, en la temporada 2014-2015 <sup>(21)</sup>:

- La cobertura en personas que cumplen 60 años, es decir, nacidos durante 1956, es de un 13,64%. Se

han administrado 1.760 dosis en los nacidos durante el año 1952. 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 11,55% respecto a los que se vacunan de gripe, y de un 86,36% respecto al total de la población.

- La cobertura en el grupo de edad que se incorpora a la vacunación permanece estable respecto al año anterior, del 13,64 al 14,37%.
- El 86,2% (15.157) de las dosis de vacuna antineumocócica ha sido administrado a población de 60 años o más, mientras que el restante 13,8% (2.427) ha sido administrado a personas menores de 60 años pertenecientes a otros grupos de riesgo.

En la Comunidad de Madrid, en el año 2005, se incluyó la vacuna de polisacáridos 23-valente en las recomendaciones de vacunación de adultos mayores de 59 años, administrándose junto a la vacuna antigripal. Previamente se había reforzado su administración a las personas mayores institucionalizadas. La cobertura acumulada de esta vacuna en mayores de 59 años en el año 2011 fue del 70,97% <sup>(22)</sup>.

En España, el estudio de investigación auspiciado por SEGG denominado “Neumometro”, con una metodología de encuesta telefónica en nueve oleadas entre el 8 de octubre y el 14 de

diciembre de 2012 a una muestra de 6.600 personas mayores de 18 años, proporcionaba unos resultados desalentadores, con una cobertura del 3,4% en el conjunto de España.

En los EE.UU., datos analizados de la Encuesta Nacional de Salud del año 2015 señalan que la cobertura de vacuna antineumocócica en mayores de 65 años fue del 62,6%, no significativamente diferente del valor obtenido en 2014 (61,3%), 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 <sup>(23)</sup>.

Probablemente, la explicación para justificar tales coberturas es multifactorial, y sería necesario un estudio amplio que proporcionase más luz a un problema que parece enquistado. Siendo cierto que en la actualidad hay mayor “contaminación mediática” —con ataques, poco justificados, pero impactantes, hacia la seguridad de las vacunas, en los que se cuestionan sus logros, y que pueden ser un elemento de retracción a la inmunización por parte de la persona que debe recibir una vacuna o de su entorno familiar—, y siendo igualmente cierto

que los adultos suelen restar importancia a un acto vacunal, o tener mayor temor a los posibles efectos ad-versos, 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 <sup>(24)</sup>. Es decir, si las coberturas de vacunación de los propios trabajadores sanitarios son tan bajas (del 11,6%, cifra obtenida en la campaña de la vacuna pandémica 2009-2010) <sup>(19)</sup>, será difícil de transmitir el firme compromiso de los profesionales sanitarios en educar a la población sobre los beneficios de

las vacunas y fomentar la necesidad de su uso.

En contraste, en la evaluación posterior de una campaña de concienciación sobre vacunación antigripal auspiciada por SEGG y llevada a cabo entre personal sanitario y personas mayores en el invierno de 2011, los profesionales de Medicina y Enfermería de los Centros de Salud donde se realizó la campaña afirman haberse vacunado en un porcentaje en torno al 60% <sup>(25)</sup>.

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](http://www.alianzadepacientes.org).



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

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

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

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

<b>Vacuna</b>	<b>Pauta de administración</b>
Difteria-tétanos (tipo adulto) o difteria-tétanos-tos ferina (tipo adulto)	1 dosis de recuerdo a los 60 años, si previamente han recibido 5 dosis documentadas.
Gripe	1 dosis anual.
Neumocócica	1 dosis (inmunocompetentes).
Herpes zóster	1 dosis.



# Vacunación antigripal

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

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

El virus ataca el epitelio respiratorio y se adueña de la maquinaria de replicación de la célula hospedadora para producir una nueva progenie de partículas virales. Salvo en circunstancias excepcionales, el virus permanece restringido al epitelio respiratorio. Es la propia respuesta inmune del organismo infectado la que produce un número de citocinas proinflamatorias circulantes <sup>(26)</sup>, que son, en realidad, las encargadas de la mayor parte de los síntomas gripales sistémicos (fiebre, mialgia, malestar). Sin embargo,

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

La gripe estacional cursa en forma de brotes epidémicos de intensidad variable, que duran entre 5 y 7 semanas en la estación fría (diciembre-marzo en el hemisferio norte). Los virus causantes de los brotes estacionales son fruto de variaciones antigénicas menores (*drift*), que se producen en el genoma viral, resultando en la sustitución de aminoácidos en sitios antigénicos <sup>(27)</sup>. Estas variaciones menores en virus humanos preexistentes de tipo A hacen necesaria la revisión y la actualización anual de las cepas vacunales que componen la vacuna antigripal.

Las pandemias se deben a variaciones mayores (*shift*), que se producen por mecanismos de recombinación genética entre cepas humanas y cepas animales (aviar, porcina, etc.), dando lugar a una nueva cepa muy diferente a las que hasta ese momento habían circulado entre la población <sup>(27)</sup>.

## Características clínicas de la gripe

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

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

A pesar de ello, la neumonía es una complicación relativamente frecuente, predominantemente en los pacientes mayores, las personas mayores aquejadas de enfermedad cardiorespiratoria crónica, mujeres embarazadas e individuos con algún tipo de inmunodepresión. La etiología de la neumonía puede ser vírica, bacteriana o mixta <sup>(28)</sup>.

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

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

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

Otras complicaciones frecuentes de la gripe son las exacerbaciones de asma, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y de otros procesos pulmonares, como la fibrosis quística. La mayoría de las ocasiones, los pacientes mayores presentan una sintomatología más intensa que otros grupos de edad en el tracto respiratorio inferior, incluida tos productiva, dificultad respiratoria, respiración jadeante y dolor torácico. La presencia de fiebre no es tan común como en adultos jóvenes. Si consideramos que las personas mayores pueden llegar a perder el 2-3% de la masa muscular por día de reposo encamado, se entiende la incapacidad que una infección gripal puede llegar a causar. De hecho, en Estados Unidos, la gripe y la neumonía se hallan entre las seis principales causas de incapacidad permanente en mayores de 65 años <sup>(29)</sup>. A consecuencia de la gripe, entre 4 y 10 personas mayores de cada 1.000 requieren hospitalización. Estudios recientes han conseguido relacionar los brotes anuales de gripe con un exceso de mortalidad durante los meses invernales en población de avanzada edad, debido a ataque cardíaco, infarto, exacerba-

ciones diabéticas e insuficiencia cardíaca congestiva <sup>(30, 31)</sup>. Estas observaciones apuntan de nuevo al carácter proinflamatorio de la enfermedad por gripe y de sus complicaciones. Más del 90% del exceso de mortalidad atribuible a la gripe se produce en población por encima de los 65 años, por lo que la prevención, el diagnóstico y un abordaje terapéutico adecuado de la enfermedad repercuten significativamente en el bienestar de estas personas <sup>(32)</sup>.

## Impacto epidemiológico y social de la gripe

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

La gripe se presenta en forma de brotes epidémicos más o menos importantes, habitualmente todos los años y durante los meses fríos, como consecuencia de las variaciones menores de los virus A y B. Las epidemias progresan en la población a través de los grupos familiares y en las instituciones cerradas (guarderías, colegios, centros residenciales de mayores, cuarteles, etc.) y pueden afectar a la mayoría de las personas <sup>(33)</sup>.

La gripe A puede, además, ocasionar pandemias como consecuencia de la aparición de variantes mayores, frente a las que la población carece absolutamente de inmunidad. Se presentan varias ondas epidémicas, que no ocurren necesariamente en los meses fríos, y afectan en pocos meses a todo el mundo <sup>(33)</sup>.

La OMS estima que, cada año, entre un 5 y un 15% de la población del hemisferio norte contrae la gripe <sup>(34)</sup>. Esto ocurre en un periodo relativamente breve, alcanzándose tasas de incidencia máximas, durante la temporada de gripe, de entre 300 y 500 casos por 100.000 habitantes y semana, según datos recogidos por el Centro Nacional de Epidemiología. En subgrupos de población cerrada (institucionalizados, escolares), la tasa de infección puede llegar hasta el 50%.

La actividad gripal en España en la temporada 2014-2015 <sup>(35)</sup> fue moderada y se asoció a una circulación mayoritaria de virus A (H3N2), con una creciente contribución de virus B a partir del pico de la epidemia. Este mismo patrón se ha observado durante esta temporada en Europa, Canadá y Estados Unidos. La onda epidémica gripal tuvo una presentación normal en el tiempo con el pico de máxima actividad gripal a finales de enero de 2015. Los menores de 15 años fueron el grupo de edad más afectado, con mayores tasas de incidencia acumulada en el grupo de 5-14 años.

La intensidad de la actividad gripal fue moderada y la temporada se ha

caracterizado por registrar las mayores tasas globales de incidencia acumulada ajustada por edad desde la temporada 2004-2005, exceptuando la pandemia de 2009-2010, y por la elevada circulación viral mantenida durante todo el periodo epidémico.

Se notificaron 19 brotes confirmados de gripe (número mayor de brotes de gripe que en las últimas dos temporadas), fundamentalmente en residencias geriátricas en ocho comunidades autónomas (CC.AA.), el 58% de ellos ubicados en residencias geriátricas y en los que se confirmó como agente causal el virus A (H3N2).

El análisis filogenético de los virus gripales que circularon en España durante la temporada muestra que el 66,8% de los virus A (H3N2) presentarían diferencias antigénicas con respecto al virus vacunal de la temporada 2014-2015 en el hemisferio norte. Sin embargo, los virus A (H1N1) y los virus B del linaje Yamagata estarían cubiertos por la vacuna de esta temporada.

Aunque los resultados sobre la efectividad de la vacuna antigripal frente a infección confirmada por virus A (H3N2) durante la temporada 2014-2015 en España no han sido óptimos, la vacuna pudo seguir protegiendo frente a infección por virus A (H3N2) no discordantes con la cepa vacunal y frente a los virus B que circularon mayoritariamente al final de la temporada, reduciendo las hospitalizaciones y la mortalidad atribuibles a gripe en personas con riesgo de complicaciones por gripe.

Desde que se inició la vigilancia de casos graves hospitalizados confir-

mados de gripe (CGHCG) durante la pandemia de 2009, esta ha sido la segunda temporada de gripe con mayores tasas globales acumuladas de hospitalización, después de la temporada 2013-2014. Se notificaron 1.724 CGHCG, de los que un 33% fueron admitidos en UCI y un 16% fallecieron. El mayor porcentaje de casos graves de gripe se registró en los mayores de 64 años y en el grupo de 45-64 años. En términos de tasas de hospitalización, en los mayores de 64 años se estimó el mayor número de CGHCG por 100.000 habitantes. En el 77% de los casos se confirmó el virus de la gripe tipo A, siendo el 83% de los subtipados A (H3N2). El 88% de los CGHCG presentó algún factor de riesgo de complicaciones de gripe y el 52% había recibido la vacuna antigripal en la temporada.

Las defunciones en CGHCG se concentraron fundamentalmente en los mayores de 64 años. El 97% presentó algún factor de riesgo de complicaciones y el 53% había recibido la vacuna antigripal de esta temporada. La letalidad observada en términos de defunciones entre CGHCG fue la más alta observada después de la pandemia de 2009. En consonancia con estos indicadores de gravedad, el sistema MOMO (monitorización de la mortalidad diaria) estimó un exceso de mortalidad por todas las causas, concentrado fundamentalmente en el grupo de mayores de 64 años, coincidiendo con el periodo epidémico de la gripe.

Los brotes de gripe estacional conllevan un incremento de la demanda asistencial, lo que supone un aumento

espectacular de las visitas ambulatorias, lo cual sobrecarga los servicios de urgencia y la capacidad hospitalaria. Las tasas de hospitalización asociadas con la gripe son máximas en el grupo etario por encima de 65 años, seguido por el grupo de 50-64 años, donde la prevalencia de personas con factores de riesgo es ya muy elevada (en torno al 40%), lo que explica el incremento en las hospitalizaciones <sup>(36)</sup>.

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

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

En nuestra sociedad hay cierta tendencia a minusvalorar el impacto sanitario real que presentan las epidemias estacionales. Sin embargo, se ha estimado que la mortalidad acumulada de las epidemias estacionales del pasado siglo excedió a aquella provocada por las tres grandes pandemias que se produjeron en dicho siglo. Este hecho debe hacernos reflexionar acerca de que no solo las grandes pandemias, sino también los brotes anuales, deben considerarse como grandes amenazas a la salud pública. Las Autoridades Sanitarias son una pieza importante de la prevención de la gripe, pero la vigilancia epidemiológica y la efectividad de las

medidas preventivas pasan por la actuación de todos los profesionales dedicados a la preservación y promoción de la salud.

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

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

Desde 2004 se hizo evidente la dificultad de predecir la dominancia de uno de los dos linajes existentes de

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó el 25 de febrero de 2016 las **Recomendaciones para la composición de la vacuna antigripal trivalente**, que será utilizada en la temporada 2016-2017 en el hemisferio norte [Eurosurveillance editorial team. WHO recommendations on the composition of the 2016/17 influenza virus vaccines in the northern hemisphere. Euro Surveill. 2016;21(8):pii=30147] y que incluye los siguientes componentes:

**Vacunas trivalentes:**

- Una cepa similar a A/California/7/2009 (H1N1).
- Una cepa similar a A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2).
- Una cepa similar a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria).

**Vacunas tetravalentes:**

Incluirán, además, una cepa similar a B/Phuket/3073/2013 (linaje de Yamagata). Esta cepa forma parte de la vacuna trivalente en la temporada previa, 2015-2016.

virus B (Yamagata y Victoria) que aparecieron a finales de los 80. La diferencia antigénica es tal, que la inmunización frente a una cepa de uno de los dos linajes no produce suficiente respuesta cruzada frente al otro y su deriva antigénica es distinta. Además, la prevalencia de estos dos linajes varía anualmente de una región geográfica a otra y hay años que circulan los dos linajes en la misma estación

gripal. Estos factores hacen que algunos años la cepa estacional B dominante no coincida con la incluida en la vacuna. Dicho fenómeno se conoce como discordancia o *mismatch* antigénico y es el principal responsable de la disminución de eficacia de la vacuna. La inclusión en la vacuna estacional de dos cepas de gripe B, una de cada linaje, incrementa la protección frente a la gripe B (se estima un aumento entre un 18 y un 19%, según el rango de edad) y resuelve el problema apuntado<sup>(37)</sup>.

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

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

- Vacunas con virus enteros inactivados.
- Vacunas con virus inactivados y fraccionados, de administración intradérmica y/o subcutánea.
- Vacunas con virus inactivados y fraccionados de administración intradérmica.
- Vacunas con antígenos de superficie o subunidades de la envoltura viral (NA y HA).
- Vacunas con antígenos de superficie y adyuvante.
- Vacunas con antígenos de superficie en virosoma.



**TABLA 2 VACUNAS FRENTE A LA GRIPE COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA DURANTE LA TEMPORADA GRIPAL 2015-2016**

Tipo de vacuna	Nombre comercial y compañía	Edad autorizada	Vía de administración
Virus fraccionados	- Mutagrip® (Sanofi Pasteur MSD) - Vaxigrip® (Sanofi Pasteur MSD) - Fluarix® (GSK)	≥ 6 meses	Intramuscular o subcutánea profunda
Virus fraccionados e inactivados Tetravalente	- Fluarix Tetra® (GSK)	≥ 3 años	Intramuscular
Ag superficie	- Chiroflu® (Novartis) - Influvac® (Bgp Products)	≥ 6 meses	Intramuscular o subcutánea profunda
Ag superficie	- Optaflu® (Novartis)	≥ 18 años	Intramuscular
Ag superficie + adyuvante MF59C	- Chiomas® (Novartis)	≥ 65 años	Intramuscular
Virus fraccionados vía intradérmica	- Intanza® 9 µg (Sanofi Pasteur MSD)	18-59 años	Intradérmica
	- Intanza® 15 µg (Sanofi Pasteur MSD)	> 60 años	Intradérmica
Virus vivos atenuados Tetravalente	- Fluenz Tetra® (AstraZeneca Farmacéutica Spain, SA)	2-17 años	Intranasal

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

## Efectividad vacunal

La efectividad vacunal (EV) de la vacuna antigripal tiene una alta variabilidad en función de aspectos 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% (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, del 85% (40).

La vacunación reduce la cantidad de episodios del tracto respiratorio atribuibles a la infección, disminuye tanto el número de consultas en todos los grupos de edad como la ratio de hospitalizaciones y fallecimientos entre la población de mayor edad y aquellos otros con riesgo mayor para presentar complicaciones graves.

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

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

- Incrementar la dosis de antígeno en las vacunas convencionales (41).
- Incluir adyuvantes en la formulación de las vacunas.
- Utilizar la vía intradérmica.

Varios trabajos han demostrado una mayor respuesta inmune de las vacunas con adyuvante y de las vacunas de administración intradérmica cuando se comparan con las vacunas clásicas, beneficio que se produce especialmente en las personas mayores (42).

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

La vía de administración en adultos es la intramuscular en deltoides, pero hoy ya es posible la elección de la vía de administración intradérmica que podría facilitar la vacunación en determinados casos. La vacunación por vía intradérmica se consigue gracias a una microaguja de 1,5 mm. Se administran 15 µg de antígeno 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.

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

Diversos estudios han demostrado que, siempre que haya una buena correspondencia entre las cepas circulantes del virus y las incluidas en la composición anual de la vacuna, la eficacia de las vacunas inactivadas convencionales en personas mayores se sitúa alrededor del 60% <sup>(43)</sup>. Los beneficios clínicos de la vacunación antigripal en población mayor también han sido ampliamente constatados; por ejemplo, un estudio que incluyó a 300.000 personas mayores no residenciales durante dos temporadas de actividad gripal concluyó que la vacu-

nación se asociaba a una reducción significativa en el número de neumonías (29-32%), enfermedad cardíaca (19%) y enfermedad cerebrovascular (16-23%) <sup>(44)</sup>. Son varios los trabajos y los metaanálisis que concluyen que la vacunación es eficaz para reducir las tasas de hospitalización y mortalidad, tanto en poblaciones de personas mayores que viven en domicilio particular como en poblaciones residentes en centros o instituciones.

## Seguridad vacunal

La seguridad de las vacunas antigripales inactivadas es, en general, excelente, y en ningún caso pueden provocar la gripe. Las reacciones adversas más frecuentes se producen en el ámbito local, en la zona de la inyección, y consisten en dolor, inflamación, eritema e induración, con una duración de 1-2 días, que aparecen en un 5% de los individuos vacunados. Cada año se distribuyen más de 300 millones de dosis, y los efectos adversos graves son extremadamente raros. Pueden producirse episodios febriles, mialgia o malestar. Los acontecimientos adversos graves son excepcionales.

Las vacunas antigripales inactivadas están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad al huevo o en aquellos con historial de reacciones alérgicas subsiguientes a un acto vacunal. No está recomendado administrar vacuna antigripal en personas con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré (dentro de las 6 semanas siguientes a la administración de 1 dosis previa de vacuna antigripal),

salvo que el riesgo de infección gripal y sus complicaciones se considere muy alto.

## Recomendaciones oficiales de vacunación antigripal

### Europa

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

Las sociedades europeas de geriatría y gerontología (EU Geriatric Medicine Society y la International Association of Gerontology and Geriatrics-European Region) han elaborado un

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

### Estados Unidos

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

### España

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

## Vacunación antigripal: recomendaciones de la SEGG

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

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

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

Aunque la información es escasa sobre los factores que contribuyen a las bajas coberturas de vacunación antigripal en los distintos países o regiones, se han intentado un buen número de intervenciones que parecen capaces de incrementar las ratios de vacunación. En primer lugar, es fundamental que exista disponibilidad de la vacuna a aplicar, pues no han sido infrecuentes las brechas en el suministro de los preparados. La publicitación por parte de las instituciones públicas de las campañas es un factor interesante, como se demostró en Australia con el programa de vacunación antineumocócica, consiguiendo un incremento del 39 al 73% entre 2005 y 2006. Las iniciativas promovidas por colectivos o instituciones profesionales también pueden contribuir a la mejora de la cobertura: la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología 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<sup>(25)</sup>.

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

**TABLA 3 ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL PARA MEJORAR LA COBERTURA VACUNAL**

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

# Vacunación frente a neumococo

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) constituyen un importante problema de salud pública en las personas mayores y adultos más jóvenes con factores de riesgo de los países desarrollados<sup>(46-48)</sup>. A pesar del aumento creciente de las resistencias del germen a los antibióticos<sup>(49)</sup>, principalmente a la penicilina, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro todavía es efectivo en la mayoría de los casos. No obstante, la letalidad en las personas mayores con enfermedad neumocócica invasora (neumonía neumocócica bacteriémica en la mayoría de los casos) todavía es elevada, entre el 20 y el 40%, y la mayor parte de las muertes se producen a pesar del tratamiento antibiótico adecuado<sup>(49, 50)</sup>.

La presencia de condiciones médicas concomitantes aumenta el riesgo de enfermedad neumocócica y de sus complicaciones<sup>(51)</sup>. Entre ellas destacan la inmunodeficiencia/inmunosupresión, la asplenia anatómica o funcional, la hepatopatía crónica y la cirrosis, la enfermedad respiratoria crónica, cardiovascular y la diabetes mellitus, el tabaquismo y el alcoholismo. La llamada enfermedad neumocócica invasora (ENI) agrupa a un conjunto de síndromes que constituyen las formas más graves de la infección neumocócica: bacteriemia (que puede estar o no asociada a neumonía), meningitis, pleuritis, artri-

tis, peritonitis primaria y pericarditis. En formas no invasoras *S. pneumoniae* también es el microorganismo que con mayor frecuencia se asocia al origen de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), donde está presente en cerca del 50% de los casos en adultos y de otras patologías en niños, como otitis media aguda o sinusitis<sup>(50)</sup>.

## Microbiología

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

ción de los neumococos en diferentes serotipos. En función de su reacción con antisueros tipo específicos, se identifican 93 serotipos, aunque tan solo entre 15 y 20 de ellos causan la mayoría de las enfermedades neumocócicas a nivel mundial (51-53). La producción de anticuerpos específicos para cada polisacárido capsular se identifica como marcador de protección. Estos anticuerpos interactúan con el complemento para opsonizar los neumococos, facilitando la fagocitosis y la eliminación del microorganismo. Algunos de estos anticuerpos son capaces de reaccionar frente a varios polisacáridos capsulares químicamente relacionados entre sí, pudiendo proporcionar una protección cruzada adicional frente a serotipos distintos.

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

El único reservorio conocido de *Streptococcus pneumoniae* es el ser humano. Los neumococos están presentes comúnmente en el tracto respiratorio y pueden aislarse de la nasofaringe de muchos adultos sanos. El

porcentaje de portadores asintomáticos varía con la edad, el entorno y la presencia de infecciones en el tracto respiratorio alto. Es fácil encontrarlos como colonizadores habituales de la nasofaringe de niños y adultos jóvenes. La prevalencia de portadores puede llegar hasta el 60% en niños en edad preescolar, hasta el 35% en niños en edad escolar y hasta el 29% de los adultos jóvenes. La tasa de colonización en los adultos está íntimamente relacionada con la convivencia con niños: solo en el 6% de los adultos que no conviven con niños puede encontrarse neumococo en su nasofaringe, frente al 29% de aquellos que sí lo hacen (54, 55).

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

El periodo de transmisibilidad se prolonga hasta que las secreciones en boca y nariz dejan de contener un número relevante de neumococos, lo cual suele ocurrir 24 horas después de la instauración de un tratamiento antibiótico eficaz (53).

El diagnóstico de certeza se obtiene aislando la bacteria de la sangre u



otras partes del cuerpo que en condiciones normales debiera ser estéril, como el líquido pleural. La presencia en una muestra de esputo a la tinción de Gram de diplococos, con su típica forma de lanceta, es sugerente de infección neumocócica.

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

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

En Europa, el antibiótico con la mayor tasa de resistencia fue la eritromicina (17,6%), seguido de penicilina (8,9%). Casos reportados implicando a los serotipos 1, 14, 19A, 19F y 23F se mostraron multirresistentes a tres o más antibióticos (penicilina, eritromicina y cefotaxima). Las tasas de casos de serotipos no susceptibles a antibióticos fueron mayores en los países del este y sur de Europa y en Finlandia. En España, el aumento de la resistencia combinada a la penicilina y a la eritromicina en los neumococos invasores se asoció con el aumento de la prevalencia de cinco serotipos (6B, 9V, 14, 19F y 23F) resistentes a diversos antibióticos, relacionado con el consumo de betalactámicos y macrólidos en las décadas de los años 80 y 90. Según datos del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III (CNM-ISCI) del periodo 1979-1985, estos cinco serotipos constituyeron el 76,6% de los neumococos invasores que presentaban resistencia a la penicilina, cifra que asciende al 88% en el periodo de 1998-2000 <sup>(56)</sup>.

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 neumocócicas causantes de ENI resistentes a la penicilina en todos los grupos de edad, desde el 36,1% en el periodo anterior a la VNC 7v (1997-2001) hasta el 22,4% en el periodo 2007-2008. Este hecho podría estar relacionado, entre otros factores, con la inmunidad producida por la VNC 7v, ya que cuatro serotipos incluidos en la vacuna y resis-

tentes a la penicilina descienden de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ): el serotipo 6B desciende del 16,7 al 0%, el serotipo 9V del 15,9 al 9,1%, el serotipo 19F del 13,7 al 7,3% y el serotipo 23F del 12,6 al 3,8%; mientras que la proporción del serotipo 14, también incluido en la VNC 7v, fue similar en ambos periodos (29,6 frente a 26,4%).

A partir de 2008, la resistencia a la penicilina se ha mantenido sin cambios, aumentando incluso ligeramente (22% en 2008; 26% en 2011) debido al aumento de algunos serotipos resistentes no incluidos en la VNC 7v, fundamentalmente el 19A incluido en la VNC 13v.

En el año 2012, España presentó una proporción de aislamientos no susceptibles a penicilina y a macrólidos en el rango del 25-50%, situándose entre los países con resistencia más elevada. Además, en el periodo 2009-2012 se observó un incremento en la no susceptibilidad a macrólidos y en la no susceptibilidad dual a penicilina y macrólidos <sup>(57)</sup>.

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

Las infecciones neumocócicas son una importante causa de morbimortalidad en el mundo. Según la OMS, la enfermedad neumocócica constituye una de las 10 principales causas de muerte. Los niños menores de 2 años

son los que tienen una tasa de incidencia más elevada de ENI, seguidos de los adultos mayores de 64 años. Aunque la enfermedad neumocócica es más frecuente en niños, su letalidad en ancianos es superior <sup>(58)</sup>. La letalidad de la ENI se estima en un 15-20% en adultos jóvenes y en un 30-40% en personas mayores <sup>(59)</sup>.

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

La neumonía neumocócica es la presentación clínica más frecuente (80% de los casos) de la ENI en adultos. La neumonía como forma clínica aislada no puede considerarse ENI, si bien un 25-30% de los pacientes con neumonía neumocócica presentan bacteriemia por este microorganismo <sup>(60)</sup>. Se estima que hasta un 50% de las NAC podrían estar causadas por neumococo. La neumonía neumocócica es también una complicación frecuente de la gripe.

En EE.UU. se producen anualmente unas 400.000 hospitalizaciones por neumonía neumocócica. Este germen es responsable de hasta el 36% de las NAC en adultos y de cerca del 50% de las neumonías nosocomiales. La letalidad en los casos de neumonía por neumococo se sitúa en el 5-7%, pudiendo ser muy superior en pacientes ancianos. Otras complicaciones de la neumonía neumocócica son la aparición de empiema, pericarditis, obstrucción bronquial y absceso pulmonar <sup>(60)</sup>.

En EE.UU. se diagnostican más de 12.000 casos al año de bacteriemia

neumocócica sin neumonía asociada. La letalidad global de la bacteriemia por neumococo se sitúa en torno al 20%, pudiendo alcanzar el 60% en pacientes ancianos (60). Entre el 70-90% de los casos de bacteriemia neumocócica se asocian a neumonía, y un 5 a 10% a meningitis; con menos frecuencia se asocian a sinusitis, artritis, peritonitis o endocarditis (61).

El neumococo causa más del 50% de todos los casos de meningitis bacteriana en los EE.UU. Se estima que anualmente se producen entre 3.000 y 6.000 casos de meningitis neumocócica. Algunos pacientes con meningitis neumocócica también presentan neumonía (60). La sintomatología de la meningitis neumocócica es similar a la de otras meningitis bacterianas purulentas e incluyen dolor de cabeza, letargo, vómitos, irritabilidad, fiebre, rigidez de cuello, signos de los nervios craneales, convulsiones y coma. La letalidad de la meningitis neumocócica se estima en el 30%, llegando a tasas del 80% en ancianos. Es frecuente que permanezcan secuelas neurológicas entre los supervivientes.

Después de analizar los datos epidemiológicos disponibles, Fedson y Scott (62) y Fedson y Musher (63) estiman que la incidencia de ENI (meningitis neumocócica, neumonía neumocócica bacteriémica, bacteriemia sin foco y otras formas bacteriémicas) en las personas de 65 o más años de los países desarrollados es, como mínimo, de 50 por 100.000 personas/año. La incidencia de ENI está directamente relacionada con la edad, identificándose dos picos máximos: en

niños menores de 2 años y en adultos mayores de 65 años, llegando a alcanzar tasas de 70 por 100.000 habitantes en mayores de 70 años (64). En niños, la inmadurez del sistema inmune probablemente sea la causa del primer pico etario; la inmunosenescencia es probable que cause el segundo.

Si bien las formas invasoras de enfermedad neumocócica son las más graves en los ancianos, las formas no invasoras, en especial las neumonías neumocócicas no bacteriémicas, son mucho más frecuentes que las invasoras (62, 66-69). De hecho, solo el 10-20% de las neumonías NAC en la comunidad son bacteriémicas, lo que supone una incidencia de las neumonías neumocócicas no bacteriémicas entre 5 y 10 veces más elevada que la de las neumonías neumocócicas invasoras (tasa de 250-500 por 100.000 personas/año en los países desarrollados) (62, 66-69).

La incidencia de ENI en países industrializados es muy variable según la región geográfica, con cifras de 8 a 34 casos por 100.000 personas/año (70). Esta cifra aumenta hasta tasas de 51 por 100.000 en adultos con diabetes, 63 por 100.000 en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, 94 por 100.000 en cardiopatías crónicas y 100 por 100.000 en pacientes con enolismo. Los pacientes inmunodeprimidos son los de mayor riesgo, con tasas de 300 casos por 100.000 en pacientes con tumores sólidos, 423 por 100.000 en infectados por el VIH y 503 por 100.000 en neoplasias hematológicas (58).

Según el Informe Anual de Vigilancia Epidemiológica del ISCIII (71), en 2012 se declararon 1.184 casos de enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Veintiocho laboratorios declararon de forma constante durante el 2007-2012, observándose un descenso en el número de casos notificados por dichos laboratorios desde el año 2008. Las muestras pertenecían con mayor frecuencia a hombres, aunque ambos sexos siguieron la misma tendencia. Los casos se distribuyen con estacionalidad invernal, la incidencia es mayor en las primeras semanas del año. De los 1.184 casos notificados, 680 (57,4%) fueron hombres y 488 (41,2%) mujeres. Los casos fueron frecuentes en menores de 5 años (10,2%) y en mayores de 25 años (80,7%): el 36,4% entre los 25 y los 64 años y el 31,4% en mayores de 65 años. Los grupos de edad con menos casos fueron los grupos entre los 10 y los 24 años (2,95% de los casos).

En Cataluña, en un estudio poblacional de base hospitalaria publicado por Domínguez *et al.* en 2002, se detectó una incidencia de ENI de 30 casos por 100.000 personas/año, siendo probable que la cifra real fuera más elevada, por infradiagnóstico (72, 73).

En el año 2014 se registraron en la Comunidad de Madrid 438 casos de ENI, con una incidencia de 6,79 casos por 100.000 habitantes (16,05% en mayores de 59 años), lo que supone un incremento del 7,7% respecto al año 2013. La forma de presentación más frecuente fue la neumonía (41,3%), seguida de la bacteriemia (20,1%). La letalidad global fue del

13,3%, siendo más elevada en los mayores de 59 años (21,8%), en los pacientes con antecedentes patológicos (16,9%) y en la forma clínica de sepsis (22,9%) (74). El 61,6% de los casos presentaba un antecedente patológico que podría considerarse un factor de riesgo para la enfermedad neumocócica en el año 2014 (270 casos). De los antecedentes patológicos, el más frecuente fue la inmunodeficiencia (22,6%), seguida de la patología respiratoria (14,4%) y de la patología cardíaca (12,2%) (74).

Los serotipos más frecuentes fueron 8, 3, 19A, 1 y 9N, siendo los incluidos en la VNC 13v los responsables del 29,7% de los casos en población general. Los serotipos incluidos en la VNP 23v causaron el 67,7% de los casos en población general y el 63% en los mayores de 59 años. La proporción de casos debidos a cepas con sensibilidad reducida a penicilina fue del 27,2% y a eritromicina del 21,2% (74).

Los factores que incrementan el riesgo de padecimiento de ENI incluyen la presencia de inmunodepresión, ya sea por enfermedad o inducida por tratamiento, asplenia funcional o anatómica, insuficiencia cardíaca, enfermedad crónica pulmonar (incluyendo asma, EPOC), hepática o renal, hábito tabáquico, neoplasia, neumonía previa e infección por VIH, entre otras (58, 75). Los pacientes asplénicos presentan entre 12 y 25 veces mayor riesgo de desarrollar ENI que la población general (76).

Huang y cols. (77) estiman que en 2004, en EE.UU., las enfermedades neu-

neumocócicas causaron 4 millones de episodios patológicos, 22.000 fallecimientos, 445.000 hospitalizaciones, 774.000 consultas en urgencias, 5 millones de consultas médicas externas y 4,1 millones de prescripciones de antibióticos a nivel ambulatorio. Los costes directos totalizaron 3.500 millones de dólares. La neumonía totalizó el 22% de los casos (886.000) y el 72% de los costes imputables a la enfermedad neumocócica. Tanto la otitis media como la sinusitis cuentan cada una con 1,5 millones de casos anuales (75% de los casos), pero tan solo representan el 16% de los costes médicos directos.

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

Las hospitalizaciones por NAC y neumonía neumocócica en adultos mayores de 50 años se analizaron en un estudio retrospectivo publicado en 2011 en España, obteniéndose esta información del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) en el periodo 2003-2007. Este estudio concluye que de las 447.670 altas hospitalarias asociadas a neumonía por todas las

causas, la incidencia anual se sitúa en 6,27 casos por 1.000 habitantes y año en población mayor de 50 años, y de 10,29 casos por 1.000 habitantes y año en mayores de 65 años, aumentando progresivamente esta tasa en función del sexo (masculino, mayor tasa) y edad <sup>(66)</sup>.

Según el mismo trabajo, la neumonía neumocócica en un periodo de 5 años, entre 2003 y 2007, provocó 937.884 días de hospitalización en centros sanitarios públicos de nuestro país. El coste por paciente debido a la asistencia hospitalaria por NAC por cualquier causa fue de 5.353,80 € y de 4.641,96 € por paciente en caso de neumonía neumocócica. El coste anual de estas hospitalizaciones superó los 479 millones de euros para la NAC por cualquier causa y de 73 millones para aquellas causadas por neumococo <sup>(66)</sup>.

La mortalidad por ENI se estima entre el 1 y el 5% en los pacientes ambulatorios, del 11 al 44% en pacientes hospitalizados y del 34 al 50% en aquellos ingresados en UCI, especialmente si requieren ventilación asistida <sup>(69, 78)</sup>. La mortalidad se incrementa con el tiempo: 8% tras 90 días, 21% tras 12 meses y 36% a los 5 años.

Se estima que, globalmente, la neumonía es más letal que cualquier otra enfermedad infecciosa, como sida, malaria o tuberculosis <sup>(53)</sup>.

En un estudio europeo de vigilancia de la ENI, promovido por el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y disponible en la página web de esta institución se concluye que en 26 países europeos

se notificaron 21.565 casos de ENI en 2010, si bien con diferencias metodológicas en la definición de caso <sup>(79)</sup>. Las mayores tasas se produjeron en niños menores de 1 año (18,54 por 100.000) y en adultos mayores de 65 años (15,59 por 100.000). La presentación clínica más frecuente fue neumonía/septicemia.

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

El amplio uso en niños de vacuna conjugada frente a siete serotipos en la primera década del siglo XXI ha generado una protección directa en protección pediátrica y una protección indirecta en adultos mayores de 50 años: en el año 2000, y en este grupo etario, la frecuencia de aparición en una ENI de alguno de los siete serotipos incluidos en la vacuna heptavalente era del 42%. En 2011, la frecuencia se redujo hasta el 14% <sup>(80)</sup>.

En España, los serotipos más frecuentes en el año 2012 fueron el 1 (12,3%), 3 (10,1%), 7F (8,8%), 19A (8%), 12F (7,6%) y 14 (5,4%). En total, los serotipos cubiertos por la vacuna heptavalente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) supusieron un 11,4% de los casos notificados con serotipo, por debajo del valor del año anterior, que supusieron un 17,6%. Los serotipos incluidos en la VNC 13v, que incluye, además de los anteriores, protección frente a los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A, constituyeron el 51,6% de los serotipos notificados (en 2011 supusieron el 61,7%). Se observa un descenso progresivo en los casos asociados a los serotipos incluidos en la vacuna heptavalente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) y 13-valente (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) <sup>(72)</sup>. En el año 2013 se dispone información del serotipo en 174 casos. Los serotipos notificados con más frecuencia fueron: el 3 (18,4%), 1 (7,5%), 22F (6,9%), 19A (5,7%) y 7F (5,7%). En total, los serotipos cubiertos por la VNC 13v (1, 3, 4, 5, 6a, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19 A, 19F y 23F) supusieron un 51,7% de los casos notificados con serotipo (en 2012 supusieron el 53,6%) <sup>(81)</sup>.

## Vacunas frente a neumococo

El desarrollo de las vacunas antineumocócicas cuenta con una larga historia detrás. El neumococo fue aislado y cultivado en laboratorio por primera vez, y casi simultáneamente, por Sternberg y Pasteur en 1881. En los años siguientes se comprobó su rol como agente causal común de la neumonía

lobular. En 1911 se realiza el primer ensayo clínico con una vacuna compuesta de microorganismos con pared completa, cuando aún no se conocía la inmunidad tipo específica. En los siguientes 20 años se reconoce la importancia de los polisacáridos capsulares y de la producción de anticuerpos tipo específicos, desembocando en el desarrollo de una vacuna polivalente de polisacáridos efectiva para los polisacáridos incluidos. Tras varias décadas de altibajos en el desarrollo de estas vacunas, y tras reconocerse la limitación de los antibióticos en el control de la enfermedad neumocócica, en 1977 se aprueba la comercialización de una vacuna compuesta por 14 polisacáridos capsulares, sustituida en 1983 por la actual vacuna de 23 polisacáridos.

Desde la década de los años 90, cuatro estudios clínicos prospectivos han estudiado la eficacia de la VNP 23v frente a neumonía neumocócica en adultos. Los resultados no son consistentes entre sí, variando desde ningún beneficio a una disminución significativa del riesgo de padecer neumonía. En un estudio realizado sobre 1.006 residentes institucionalizados, considerados como de alto riesgo de padecer NAC, la vacunación con la VNP 23v redujo la neumonía neumocócica un 64% y la neumonía por cualquier causa un 45%. Otros estudios observacionales mostraron que la VNP 23v redujo las hospitalizaciones debidas a neumonía de cualquier origen en un 25%. Por el contrario, un estudio australiano mostró que ni la VNP 23v ni la vacunación antigripal podían asociarse a un menor riesgo de hospita-

lización por neumonía ni a una menor letalidad en pacientes ancianos con EPOC. Otro estudio demostró que entre las personas hospitalizadas por NAC, la historia de vacunación con la VNP 23v se asoció con una resolución más rápida de la enfermedad, con menor tiempo de estancia hospitalaria y con un menor riesgo de ingreso en UCI y de fallecimiento. En contraste con el estudio mencionado de Australia, otros trabajos han demostrado que la administración simultánea de la VNP 23v y de la vacuna antigripal proporciona a las personas ancianas una protección adicional frente a la hospitalización por enfermedad respiratoria, cardiovascular o cerebrovascular y frente a muerte.

Actualmente existen dos tipos de vacuna antineumocócica en uso: la vacuna ya citada de polisacáridos (VNP) y las vacunas conjugadas (VNC). En la tabla 4 se muestran las vacunas antineumocócicas disponibles en España.

La vacuna de 23 polisacáridos (VNP 23v) contiene los polisacáridos purificados de los 23 serotipos causantes con mayor frecuencia de ENI: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 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 <sup>(82)</sup>. La pauta de administración en adultos consiste en una dosis única de 0,5 ml vía intramuscular.

Su poder inmunógeno es pobre en niños menores de 2 años y no tiene efecto para reducir la tasa de portadores asintomáticos de neumococo. La vacuna 23v induce una respuesta

**TABLA 4 VACUNAS NEUMOCÓCICAS DISPONIBLES EN ESPAÑA PARA ADULTOS**

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

independiente de las células T en el 80% de adultos sanos, no apreciándose efecto de recuerdo (*booster*) tras la administración repetida de dosis.

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

La discusión científica sobre el valor protector de esta vacuna es controvertida. En una revisión Cochrane reciente, que incluye 18 ensayos clínicos aleatorizados y siete estudios observacionales, se estima una eficacia global en el adulto del 74% (IC<sub>95%</sub>: 54-86), no observándose protección en los grupos de alto riesgo, posiblemente por falta de potencia de dichos estudios. Su efectividad frente a ENI se ha estimado en un 52% (IC<sub>95%</sub>: 39-63) <sup>(83)</sup>.

Respecto a la prevención de las neumonías por cualquier causa, la revisión Cochrane mostró una efectividad vacunal del 46% (IC<sub>95%</sub>: 33-57) en países de baja renta, pero fue no concluyente en adultos sanos y con enfermedades crónicas de países de alta renta <sup>(83)</sup>.

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% (*hazard ratio*: 0,52; IC<sub>95%</sub>: 0,29-0,92) <sup>(84)</sup>.

La vacuna es segura y bien tolerada. En menos del 50% de los casos puede presentarse alguna reacción local en forma de eritema o induración en el lugar de la inyección, y menos del 1% presenta reacciones locales importantes. Algunos estudios indican un



incremento de la frecuencia de reacciones locales tras la revacunación, en especial si esta se realiza en los 5 años siguientes a la primovacunación.

Las principales limitaciones de la VNP 23v son:

- Genera una protección vacunal de duración limitada (3-10 años) y requiere un refuerzo con una dosis adicional en aquellas personas que presentan un mayor riesgo de infección. En un estudio de Shapiro y cols., tan solo el 46% de los sujetos mayores de 85 años mantenía inmunidad tras 3 años de la administración de una dosis de VNP 23v, frente al 93% de adultos menores de 55 años. Tras 5 años, ningún sujeto mayor de 85 años mantenía inmunidad frente a neumococo <sup>(85, 86)</sup>.
- La vacuna no es capaz de estimular una respuesta anamnésica (memoria inmunológica), implicando únicamente a los linfocitos B en una respuesta primaria, sin intervención de los linfocitos T. La magnitud de la respuesta ante un segundo contacto con el germen es, como máximo, igual a la primera <sup>(87)</sup>.
- La revacunación genera una menor respuesta inmune (tolerancia inmunitaria) frente a la mayoría de los serotipos en comparación con la respuesta primaria <sup>(88)</sup>.
- La vacuna VNP 23v no ejerce efecto alguno sobre la colonización nasofaríngea, lo que significa que la vacuna no es capaz de modificar significativamente la epidemiología de la enfermedad neumocócica ni dismi-

nuir las ratios de serotipos resistentes a antimicrobianos <sup>(87)</sup>.

La vacuna conjugada VNC 13v es la única vacuna antineumocócica conjugada con indicación de uso en adultos. Se comercializó en el año 2010 en la UE. Contiene 2,2 microgramos de los polisacáridos capsulares de los serogrupos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F y 4,4 microgramos del polisacárido 6B, 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. Recientemente se ha autorizado la extensión de la indicación frente a la neumonía en mayores de 17 años, incluyendo a los adultos de edad avanzada <sup>(59)</sup>.

Las vacunas conjugadas antineumocócicas son capaces de generar respuestas de anticuerpos en las mucosas (IgA), lo que se traduce en una disminución de la colonización nasofaríngea por los serotipos incluidos en la vacuna, reduciendo la circulación bacteriana en la comunidad y consiguiendo inmunidad de grupo, lo que dificulta la aparición de nuevos portadores y de futuros enfermos <sup>(89, 90)</sup>.

La vacuna conjugada produce una respuesta T-dependiente, lo que consigue mayor robustez en la respuesta inmune y genera memoria inmunológica, al contrario que las vacunas de polisacáridos no conjugadas <sup>(91)</sup>. En el gráfico de la figura 1 se puede obser-

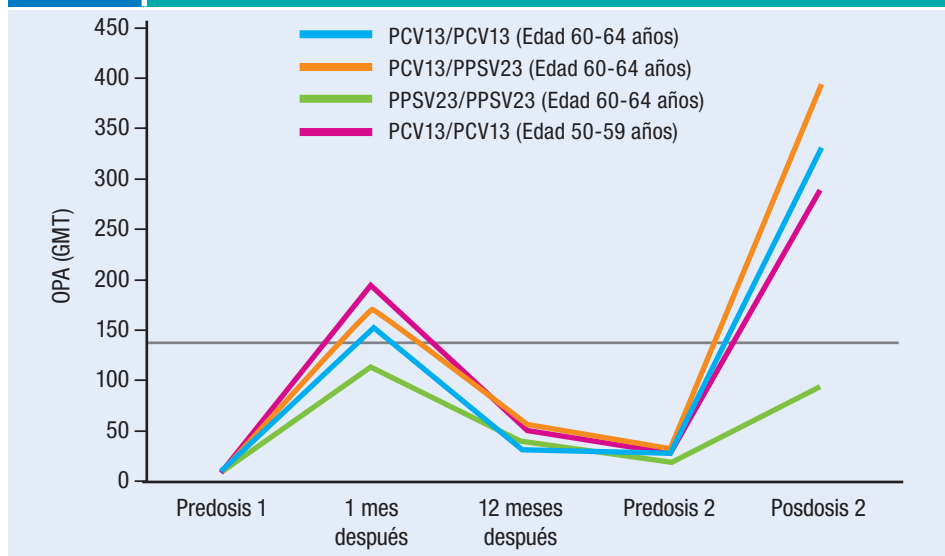
var el diferente comportamiento de la vacuna conjugada y de la no conjugada en la respuesta inmune funcional frente al serotipo 1, en el estudio pivotal de no inferioridad entre ambas vacunas (estudio 004), medido por la actividad opsofagocítica pre y posvacunación. Los anticuerpos fueron medidos antes de la primera dosis (predosis 1), 1 mes después de la vacunación y 12 meses después de la primera dosis; y antes de la segunda vacunación, al cabo de 3-4 años de la primera (predosis 2) y 1 mes después de la segunda vacunación (posdosis 2).

Los títulos de anticuerpos tras la inmunización con VNC 13v son significativamente superiores para la mayoría de los serogrupos al compararla con

VNP 23v, tanto los medidos por ELISA como por ensayo opsonofagocítico <sup>(92)</sup>.

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

**FIGURA 1** CINÉTICA DE ANTICUERPOS CON ACTIVIDAD OPSOFAGOCÍTICA PREVACUNACIÓN Y POSVACUNACIÓN PARA EL SEROTIPO 1 SEGÚN DIFERENTES PAUTAS VACUNALES



Fuente: P. Paradiso. Pneumococcal conjugate Vaccine for Adults: A New paradigm. Vaccines. CID 2012;55 (15 July):259-264 En: <http://cid.oxfordjournals.org/content/55/2/259.full.pdf+html>.

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

En cuanto a la situación en España respecto de los serotipos causantes de enfermedad neumocócica, el estudio ODIN de vigilancia hospitalaria de ENI en mayores de 18 años mostró que en el periodo 2010-2013 los serotipos incluidos en la vacuna VNC 13v (más 6C) fueron los responsables del 55,2% de los episodios. La cobertura de VNC 13v en sujetos inmunocompetentes fue del 63,2% y del 45% en inmunodeprimidos<sup>(93)</sup>. En un estudio descriptivo de la Comunidad de Madrid, en población  $\geq 60$  años, el 72,8% de los casos de enfermedad invasora fueron causados por serotipos incluidos en la vacuna VNP 23v en 2011 y el 62% en 2013<sup>(59)</sup>.

Respecto a los serotipos causantes de la neumonía comunitaria, un estudio prospectivo de vigilancia hospitalaria llevado a cabo en pacientes inmunocompetentes mayores de 18 años entre 2011 y 2013 mostró que el 19,4% de todas las NAC estaban causadas por serotipos incluidos en la VNC 13v, siendo los más comúnmente implicados el 1, 3, 7F y 19A<sup>(59)</sup>.

Para analizar la posible influencia de la vacunación previa con VNP 23v se compararon las respuestas inmunes inducidas por la VNC 13v y por la VNP 23v en un ensayo realizado en adultos mayores de 70 años que habían reci-

bido previamente una dosis única de VNP 23v al menos 5 años antes<sup>(94, 95)</sup>. Las concentraciones geométricas medias OPA inducidas por la VNC 13v fueron superiores para 10 de los 12 serotipos comunes y para el 6A. Los resultados de este estudio confirman el efecto negativo de la VNP 23v sobre la respuesta posterior a la vacuna conjugada. Tras la administración de una segunda dosis de VNC 13v 1 año después, no se produjo tolerancia inmune en aquellos que habían recibido primero VNC 13v. Los sujetos que habían recibido VNP 23v presentaron concentraciones inferiores tras la revacunación con VNC 13v.

Otro estudio realizado para evaluar la respuesta inmune a una segunda dosis de VNC 13v o de VNP 23v, 3 o 4 años después de la primera dosis, mostró que la administración previa de VNC 13v incrementa la respuesta inmune a dosis subsiguientes de VNC 13v o de VNP 23v para siete de los 13 serotipos comunes en comparación con aquellos primovacunados con VNP 23v y no es inferior para los seis restantes. Por el contrario, la administración previa de VNP 23v se asocia a una respuesta disminuida a las dosis subsiguientes de vacuna. Estas observaciones permiten concluir que, en caso de estar indicada la administración secuencial de ambas vacunas, siempre se deberá administrar en primer lugar la VNC 13v<sup>(95, 96)</sup>.

Los efectos adversos tras la vacunación en las personas de 50 a 64 años, tanto locales como sistémicos, fueron similares a los de la vacuna VNP 23v, con dolor local importante, aunque menos frecuente con VNC 13v res-

pecto a VNP 23v. En personas mayores de 65 años fueron significativos respecto del placebo, el incremento de reacciones locales, así como de mialgias y exantemas<sup>(59)</sup>. En personas  $\geq 70$  años y tras una segunda dosis de VNC 13v no se encontraron diferencias significativas en la reactividad local o sistémica.

En 2015 se han publicado datos de eficacia provenientes del proyecto CAPITA (*Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*)<sup>(97)</sup>. Este estudio es un ensayo clínico controlado con placebo llevado a cabo en Holanda entre 2008 y 2010, en personas  $\geq 65$  años no institucionalizadas (media de 72 años) con el objetivo primario de establecer la eficacia de VNC 13v en la prevención del primer episodio de neumonía comunitaria no bacteriémica causada por serotipos vacunales, y con el objetivo secundario de comprobar la eficacia en la prevención del primer episodio de ENI por serotipos vacunales. La eficacia vacunal por protocolo para el primer episodio de neumonía comunitaria por serotipos vacunales fue del 45,56% (IC<sub>95%</sub>: 21,8-62,4), del 45% (IC<sub>95%</sub>: 14,2-65,3) para la neumonía no bacteriémica por serotipos incluidos en la vacuna, del 30,56% (IC<sub>95%</sub>: 9,75-46,74) para la neumonía neumocócica por serotipos vacunales, no vacunales y no tipables, y del 75% (IC<sub>95%</sub>: 41,4-90,7) para el primer episodio de ENI por serotipos incluidos en la vacuna. La eficacia, especialmente en la prevención de la ENI, fue mayor a medida que era menor la edad del

vacunado (84,2% en menores de 75 años frente al 50% en los de edades comprendidas entre los 75 y 85 años). El efecto protector más prominente frente a los primeros episodios de ENI y de neumonía comunitaria se obtuvo para los serotipos 3, 7F y 19A.

El estudio concluye que, entre los mayores de 65 años VNC 13v fue eficaz en la prevención de neumonía NAC (bacteriémica y no bacteriémica) y en la prevención de ENI, causadas por serotipos incluidos en la vacuna<sup>(97)</sup>.

Datos preliminares de este estudio, junto a análisis de impacto sobre la enfermedad mediante modelos matemáticos, llevaron al Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) a recomendar en 2014 la administración de VNC 13v y VNP 23v para todos los adultos de 65 o más años de edad. Esta recomendación será reevaluada por el ACIP en 2018<sup>(98)</sup>.

En la actualidad, el ACIP recomienda la vacunación secuencial (1 dosis VNC 13v seguida de 1 dosis VNP 23v) a todos los adultos de 65 o más años de edad, con un intervalo entre ambas de 1 año en caso de los sanos<sup>(99)</sup>.

En España, en mayo de 2016, la Comunidad de Madrid ha incluido la VNC 13v en el calendario sistemático de vacunación del adulto, recomendando su administración a los 60 años de edad e independientemente de la pertenencia o no del paciente a un grupo de riesgo. Posteriormente se administrará 1 dosis de VNP 23v, con un intervalo mínimo de 8 semanas entre ambas.

## Vacunación antineumocócica: recomendaciones de la SEGG

Existen evidencias acerca de los beneficios que aporta la vacunación antineumocócica en la disminución de la morbi-mortalidad y prevención de la hospitalización causada por la enfermedad neumocócica en los adultos.

Esta circunstancia, unida al número de casos de enfermedad neumocócica registrados en la población por encima de los 60 años, apoya una intervención preventiva específica sobre este grupo de edad.

La eficacia y seguridad demostrada de VNC 13v en la prevención de la neumonía neumocócica en el adulto, así como de la ENI, apoya también dicha intervención.

**La Comunidad de Madrid ha introducido en 2016 la vacunación secuencial frente a *S. pneumoniae* (VNC 13v seguida de VNP 23v) a los 60 años de edad en su calendario de vacunación sistemática del adulto.** Se espera que esta medida potencie el beneficio poblacional derivado de la vacunación sistemática infantil frente a *S. pneumoniae*.

La Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, teniendo en cuenta lo expuesto, así como el mayor impacto en salud pública de las políticas de vacunación por grupos de edad frente a la vacunación por grupos de riesgo, promueve la siguiente estrategia de vacunación antineumocócica en adultos (tabla 5):

**TABLA 5 VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA. RECOMENDACIONES DE LA SEGG**

**COLECTIVO**

**Personas  $\geq 60^1$  años sin factores de riesgo añadidos**

**Adultos inmunocompetentes con patologías de base**

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

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

**Adultos inmunodeprimidos:**

- Inmunodeficiencias primarias<sup>4</sup>
- Neoplasias hematológicas<sup>5</sup>
- Otras neoplasias
- Infección por VIH
- Insuficiencia renal crónica<sup>6</sup> y síndrome nefrótico
- Tratamiento inmunosupresor<sup>7</sup>
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)<sup>8</sup>
- Trasplante de órgano sólido<sup>9</sup>
- Asplenia anatómica o funcional<sup>10</sup>

SEGÚN EDAD Y PATOLOGÍA DE BASE <sup>(59, 100)</sup>

VACUNACIÓN PREVA CON VNP 23v	PAUTA DE VACUNACIÓN		REVACUNACIÓN VNP 23v
NO	VNC 13v	$\geq 12$ meses → VNP 23v	NO
SÍ	$\geq 12$ meses → VNC 13v	—	NO <sup>2</sup>
NO	VNC 13v	$\geq 2$ meses → VNP 23v	NO <sup>2</sup>
SÍ	$\geq 12$ meses → VNC 13v	—	NO <sup>2</sup>
NO	VNC 13v	$\geq 2$ meses → VNP 23v	SÍ <sup>11</sup>
SÍ	$\geq 12$ meses → VNC 13v	—	SÍ <sup>11</sup>
NO	VNC 13v	$\geq 2$ meses → VNP 23v	SÍ <sup>11</sup>
SÍ	$\geq 12$ meses → VNC 13v	—	SÍ <sup>11</sup>

Continúa

<b>TABLA 5</b>	<b>(Continuación)</b>
----------------	-----------------------

1. *En España, el Comité Interdisciplinar del Sistema Nacional de Salud recomienda la vacunación con VNP 23v en personas  $\geq 65$  años desde el año 2004, aunque diversas CC.AA. comenzaron a vacunar a los mayores de 60 a partir del año 2000. Dada esta circunstancia y para respetar la pauta considerada más inmunógena (VNC 13v primero, seguida de VNP 23v) la SEGG recomienda iniciar la vacunación neumocócica secuencial a partir de los 60 años de edad.*
2. *Aquellos pacientes que recibieron 1 o más dosis de VNP 23v antes de los 60 años, recibirán 1 dosis adicional de VNP 23v al cumplir esa edad, siempre que hayan 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. *Revacunación a partir de los 60 años, transcurridos al menos 5 años desde la dosis anterior de VNP 23v.*
4. *Inmunodeficiencias humorales o celulares, deficiencias del complemento y trastornos de la fagocitosis (excepto enfermedad granulomatosa crónica).*
5. *Leucemia, linfoma, mieloma múltiple y enfermedad de Hodgkin.*
6. *Estadios 4 y 5 de la National Kidney Foundation.*
7. *Incluidos aquellos con esteroides a dosis inmunosupresoras ( $\geq 20$  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 un recuerdo de VNP 23v a los 24 meses del mismo.*
9. *Iniciar la vacunación a partir de los 6 meses postrasplante.*
10. *Incluida la drepanocitosis homocigota y otras hemoglobinopatías. En caso de esplenectomía quirúrgica programada, la vacunación se realizará, idealmente, al menos 2 semanas antes de la cirugía.*
11. *Revacunación al menos 5 años después de la dosis de VNP 23v, siempre que hayan transcurrido al menos 2 meses desde la administración de la dosis de VNC 13v. Aquellos pacientes que recibieron 1 o más dosis de VNP 23v antes de los 60 años, recibirán dosis adicional de VNP 23v al cumplir esa edad, siempre que hayan transcurrido al menos 2 meses desde la administración de la dosis de VNC 13v y 5 años desde la última dosis de VNP 23v.*



# Vacunación frente a la difteria, tétanos y tos ferina

## Difteria

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

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

Sin embargo, al inicio de la década de los 90 en los países de la antigua Unión Soviética se declaró una epidemia que afectó sobre todo a los adultos, con una mortalidad del 20% y que supuso la decisión de aplicar refuerzos de la vacuna a las personas de esta edad <sup>(101)</sup>.

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

En el propio éxito de las vacunas para eliminar enfermedades en ocasiones se encuentran también sus riesgos: en una población como la de España, que está libre de difteria desde hace años, la posibilidad de que se reintrodujese una cepa toxigénica procedente de un país endémico constituye un desafío para la población adulta, que, al ir creciendo en ausencia de circulación y contacto natural con la bacteria, se encuentra en gran parte desprotegida frente a la enfermedad. Esta situación obliga no solo a mantener activos los programas de vacunación infantil, sino también a intensificar los esfuerzos para obtener el ade-

cuado estado vacunal de los adultos, con el objetivo de cubrir el importante vacío inmunitario existente en este grupo poblacional <sup>(101)</sup>.

## Tétanos

El tétanos está causado por las esporas de *Clostridium tetani*, que se encuentran diseminadas ubicuamente en el ambiente, cuando estas penetran en el cuerpo a través de heridas y laceraciones de la piel y germinan en condiciones anaeróbicas (ausencia o escasez de oxígeno), como el que se produce en tejidos necrosados resultantes de traumatismos o heridas punzantes contaminadas con tierra, polvo de la calle o heces de animales o humanos. La germinación de la forma esporulada produce la forma vegetativa o bacilo, que es capaz de segregar una potente neurotoxina, la llamada tetanospasmina. Esta toxina inhibe la producción de neurotransmisores inhibidores de las motoneuronas, con lo que se producen contracciones tónicas y sostenidas, así como contracciones clónicas o sacudidas, que provocan dolorosos espasmos musculares, y otros síntomas, como el trismo (bloqueo mandibular), la rigidez muscular, la facies tetánica y la risa sardónica, con afectación respiratoria grave en los estadios avanzados <sup>(101)</sup>.

En los países desarrollados, la incidencia del tétanos es muy baja (desde principios de los años 2000 la incidencia es inferior a 0,01 casos por 100.000 habitantes) ya que los factores que favorecen la enfermedad son de índole sociocultural (mayor contacto con las

excretas de animales, carencia de hábitos e infraestructuras higiénicas) y de asistencia médica (bajos niveles de vacunación). En nuestro entorno, las tasas más elevadas de incidencia de tétanos se dan en población mayor de 50 años de edad (no vacunada o parcialmente vacunada), siendo más frecuente en mujeres que en varones, probablemente por vacunaciones realizadas en la edad adulta en el servicio militar o por causa de accidentes laborales <sup>(101)</sup>.

Tanto en España como en el resto de Europa se ha observado un claro descenso de los casos declarados de tétanos en las últimas décadas. En España, entre 1997 y 2007, se notificaron a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica una media de 25 casos que ocurrieron fundamentalmente en adultos no vacunados o incorrectamente vacunados, el 83% de ellos en mayores de 45 años y el 71,3% en mayores de 60 años. En el año 2012 se notificaron 12 casos, con una tasa de incidencia de 0,03 casos por 100.000 habitantes. En los últimos años, la mortalidad se produce sobre todo en el grupo de edad de mayores de 60 años (75% de los casos).

En Estados Unidos se reportaron 223 casos entre 2001 y 2008, con una incidencia anual media mayor entre los mayores de 65 años (0,23 casos por 1 millón de habitantes) que entre las personas de 5-64 años (0,08 por cada 1 millón de habitantes). En estos casos el riesgo de enfermedad fatal fue mayor entre los mayores de 65 años de edad que entre los menores de 65 años (riesgo relativo: 5,1; IC<sub>95%</sub>: 2,1 a 12,2) <sup>(102)</sup>.

Las encuestas de seroprevalencia más recientes que a nivel nacional o autonómico se llevan realizando en España muestran con claridad que hasta los 20 años la mayor parte de la población (95-98%) está protegida frente al tétanos, pero a partir de esa edad hay grandes bolsas de población desprotegida, por lo que se hace necesario promover la vacunación frente al tétanos en edades adultas <sup>(103)</sup>.

El padecimiento de la enfermedad no conlleva la producción de anticuerpos funcionales que permanezcan en el tiempo, por lo que en pacientes que hayan padecido tétanos es necesaria la administración de la vacuna para alcanzar protección frente a la enfermedad.

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

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

## Tos ferina

La tos ferina es una enfermedad bacteriana aguda de las vías respiratorias causada por un germen denominado *Bordetella pertussis*. Se caracteriza por una tos grave, convulsiva y que se prolonga por espacio de 2 meses o incluso más. Los niños menores de 6 meses se presentan con disnea y asfisia, y en ellos la enfermedad llega

a ser mortal si no reciben tratamiento adecuado y a tiempo.

En febrero de 2012, el CDC indicó 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.

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, y desde 1998 a 2009 permaneció estable entre 0,79-1,5 casos por 100.000 habitantes. Desde el año 2010 se ha observado un incremento real de la incidencia de la enfermedad con independencia del incremento en la notificación de casos, debido a la mejora de la sospecha clínica y a la disponibilidad de pruebas diagnósticas sencillas y rápidas, como

la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En 2014 se han declarado un 39% más de casos que en 2013. 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)<sup>(104)</sup>.

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

Este resurgimiento se debe a diferentes causas:

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

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

La reemergencia de la tos ferina en los últimos años se ha acompañado de un incremento del número de brotes en países que han mantenido altas coberturas vacunales, como los Estados Unidos, Canadá, Australia, Japón, Bélgica, Holanda, Noruega, el 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)<sup>(104)</sup>.

Ante la reemergencia de la tos ferina, y con el objetivo de reducir la morbilidad en los adultos, desarrollar inmunidad de grupo, disminuir la transmisión a los lactantes y reducir la incidencia de la enfermedad en todos los grupos de edad, son necesarias nuevas estrategias preventivas para reforzar la inmunidad vacunal frente a tos ferina en los adolescentes y adultos<sup>(104, 105)</sup>:

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

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

- **Estrategia del nido:** vacunación de convivientes al menos 2 semanas antes del nacimiento, grupos de riesgo ocupacional en centros sanitarios, guarderías, centros infantiles.
- **Vacunación de la embarazada** para lograr la transmisión pasiva transplacentaria de anticuerpos al feto, y así protegerle hasta que inicie la primovacunación a los 2 meses de edad. En octubre de 2012, los CDC indicaron como momento óptimo de la gestación para vacunar las semanas 27-36, y recomendaron la vacunación en cada embarazo con independencia del tiempo transcurrido desde el embarazo anterior. En España esta estrategia se implementó en enero de 2014 en Cataluña y a partir de enero de 2015 otras comunidades la han incluido en su calendario <sup>(106)</sup>.

## Vacunas disponibles para la inmunización del adulto

En España se comercializan vacunas combinadas que contienen los antígenos necesarios para hacer frente a estas enfermedades (tabla 6). Pueden ser bivalentes, que contienen los toxoides tetánico y diftérico (vacunas Td), o trivalentes, si además contienen antígenos para proteger frente a la tos ferina (vacunas dTpa).

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

Las vacunas dTpa han demostrado su capacidad para inducir protección frente a estas enfermedades. También se han mostrado seguras y el efecto secundario más frecuente es el dolor en el punto de inoculación, si bien de manera similar a las vacunas bivalentes bien establecidas frente a difteria y tétanos (Td). De forma similar, la frecuencia de otros efectos adversos, como eritema, induración y dolor en el lugar de inyección, fue similar al de las vacunas Td. En personas que han recibido múltiples dosis de refuerzo previas de toroide 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

**TABLA 6 VACUNAS DISPONIBLES EN ESPAÑA PARA LA VACUNACIÓN DE LOS ADULTOS FRENTE A LA DIFTERIA, TÉTANOS Y TOS FERINA**

<b>VACUNAS BIVALENTES FRENTE A DIFTERIA, TÉTANOS (ADULTOS)</b>			
<b>Nombre comercial y compañía</b>	<b>Contenido en toxoide diftérico</b>	<b>Contenido en toxoide tetánico</b>	
Diftavax® (Sanofi Pasteur MSD)	4 UI	40 UI	≥ 7 años
Ditanrix® (GlaxoSmithKline)	2 UI	20 UI	≥ 7 años
<b>VACUNAS TRIVALENTES FRENTE A DIFTERIA, TÉTANOS, TOS FERINA (ADULTOS)</b>			
<b>Nombre comercial y compañía</b>	<b>Contenido en toxoide diftérico</b>	<b>Contenido en toxoide tetánico</b>	<b>Contenido en antígenos pertúsicos</b>
Booxtrix® (GlaxoSmithKline) ≥ 4 años	2 UI	20 UI	Hemaglutinina filamentosa: 8 mcg Pertactina: 8 mcg Toxoide pertussis: 8 mcg
Triaxis® (Sanofi Pasteur MSD) ≥ 4 años	2 Lf (> 2 UI)	5 Lf (> 20 UI)	Hemaglutinina filamentosa: 5 mcg Pertactina: 3 mcg Toxoide pertussis: 2,5 mcg Aglutinógeno de fimbrias 2 y 3: 5 mcg

durante los 15 días posteriores a la vacunación con vacuna dTpa son dolor de cabeza, malestar corporal generalizado y cansancio. Los casos reportados en los estudios clínicos de fiebre superior a 38 °C se produjeron en el 1,4% de los vacunados,

de forma similar a los vacunados con vacuna Td. En general, la frecuencia de efectos adversos fue mayor en adolescentes que en adultos mayores de 18 años, aunque la respuesta inmune fue superior en edades más jóvenes.

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

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

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

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

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

Quienes no hayan recibido previamente la vacunación primaria completa con Td no deben vacunarse con dTpa.

## Primovacación en adultos

### Adultos no vacunados

Se recomienda una pauta de vacunación con 3 dosis de Td (0, 1-2 y 6-12 meses).

**TABLA 7 PAUTAS RECOMENDADAS PARA LAS VACUNAS FRENTE A DIFTERIA Y TÉTANOS (Td) Y DIFTERIA, TÉTANOS Y TOS FERINA (dTpa) <sup>(104)</sup>**

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

## Adultos con primovacunación incompleta

No se debe reiniciar la pauta de vacunación, independientemente del tiempo pasado desde la última dosis. Se debe completar la pauta hasta completar las 3 dosis, respetando los intervalos mínimos entre dosis (4 semanas entre 1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup> y 6 meses entre 2.<sup>a</sup> y 3.<sup>a</sup>)

## Dosis de refuerzo en adultos

Para mantener una adecuada inmunidad frente al tétanos, se recomienda, tras haber completado la vacunación primaria, una dosis de vacuna Td cada 10 años o, preferiblemente dTpa hasta completar las 5 dosis con las que se considera que un adulto está bien vacunado. Los intervalos mínimos entre la 3.<sup>a</sup> y la 4.<sup>a</sup> y entre la 4.<sup>a</sup> y la 5.<sup>a</sup> son de 1 año.

## Vacunados correctamente en la infancia (administración de 6 dosis de vacuna)

Una dosis de refuerzo en torno a los 60-64 años.

## Vacunados de forma incompleta en la infancia

Administrar las dosis de refuerzo necesarias hasta alcanzar un total de 5 dosis, incluyendo la primovacunación con 3 dosis.

## Primovacunados en la edad adulta

Las personas que hayan recibido 3 dosis en la edad adulta deben recibir 2 dosis de refuerzo hasta completar las 5 dosis. El primer refuerzo puede recibirse 10 años después de la tercera dosis. El segundo refuerzo puede recibirse 10 años después de la cuarta dosis.

## 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, y 3. Tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna antitetánica recibida. Se procederá tal como se indica en la tabla 8<sup>(101)</sup>.

Con esta acción, además de proteger al adulto frente a estas tres enfermedades infecciosas, se podrá conseguir con el tiempo la disminución de la población reservorio de tos ferina, y como potencial consecuencia observaremos una reducción en el riesgo de exposición de personas incluidas en grupos de riesgo alto susceptibles a la infección por *B. pertussis* (por ejemplo, lactantes).



**TABLA 8 PAUTAS DE ACTUACIÓN PARA LA PROFILAXIS ANTITETÁNICA EN HERIDAS**

Situación de vacunación	HERIDA LIMPIA*	HERIDA TETANÍGENA**	
	Vacuna Td	Vacuna Td	IGT***
<b>No vacunado, menos de 3 dosis o situación desconocida</b>	1 dosis (completar la pauta de vacunación)	1 dosis (completar la pauta de vacunación)	1 dosis (en un lugar diferente de administración)
<b>3 o 4 dosis</b>	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****
<b>5 o más dosis</b>	No necesaria	No necesaria (si hace > 10 años de la última dosis, valorar la aplicación de 1 única dosis adicional en función del tipo de herida)	Solo en heridas de alto riesgo****

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

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

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

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



## Nuevas vacunas: vacunación frente al herpes zóster

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

El mecanismo por el cual el VVZ se reactiva no se conoce con exactitud, pero parece que el principal factor es la pérdida de la inmunidad celular específica contra el VVZ a consecuencia de la edad, inmunosenescencia. Otros factores de riesgo que pueden producir la reactivación del VVZ son la prescripción de tratamientos inmunosupresores (como los corticoides orales y los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa) y situaciones en las que la inmunidad puede disminuir, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la diabetes mellitus (107-110), la depresión o situaciones de estrés psicológico (111, 112) y los traumatismos severos/cirugía mayor (113).

La incidencia de HZ es bastante similar en todo el mundo; la enfermedad no muestra una tendencia estacional o epidémica y su incidencia no está relacionada con brotes epidémicos de la varicela. El 95% de los adultos y el 99,5% de aquellos mayores de 40

años presentan anticuerpos contra el VVZ y, por tanto, son susceptibles a la reactivación del virus. Cualquier persona de cualquier edad que haya pasado la varicela puede desarrollar zóster, pero el declive del sistema inmunitario que se asocia a la edad avanzada provoca que se observe una mayor incidencia de la enfermedad en estos grupos de edad (114).

Al menos el 25-30% de las personas desarrollará HZ durante la vida y la mayoría de los casos (75%) se producirá en personas mayores de 50 años. La estimación de la incidencia mundial oscila entre los 2-3 casos por 1.000 personas/año en el grupo de edad de 20-50 años y los 6-7 casos por 1.000 personas/año en mayores de 70 años de edad (114).

El impacto de HZ en la calidad de vida es importante, sobre todo en edad avanzada. La afectación en la calidad de vida y en las actividades de la vida diaria, tanto básicas como instrumentales, es proporcional a la carga de enfermedad (relación entre la intensidad del dolor y otras molestias y el tiempo que permanecen) (115).

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<sub>95%</sub>: 1,84-4,27) y en individuos inmunocomprometidos (razón de riesgo: 2,35; IC<sub>95%</sub>: 1,35-4,08). Los sujetos mayores de 50 años o más en el episodio índice también tienen una mayor probabilidad de recurrencia <sup>(116)</sup>.

## Patogenia y clínica del herpes zóster

La replicación del VVZ causa la inflamación de los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal y la necrosis neuronal. Se produce pérdida neuronal y fibrosis. Los nuevos virus circulan a lo largo del axón sensitivo provocando una neuritis intensa, hasta liberarse en el área de piel inervada por ese ganglio —dermatoma—. Una vez ahí, el virus puede causar inflamación de la piel con formación de vesículas. Este mecanismo patógeno explica el motivo de que el dolor se manifieste antes de los síntomas cutáneos. La localización anatómica del nervio afectado suele determinar las manifestaciones clínicas del zóster (por ejemplo, zóster ocular cuando el ganglio del trigémino es el afectado).

Las manifestaciones clásicas del herpes zóster cuando implica a los ganglios sensoriales pueden afectar a cualquier segmento del sistema nervioso central. Los síntomas iniciales pueden incluir debilidad muscular, malestar general, cefalea, fotosensibilidad y fiebre. A continuación, se producen hormigueo, picor y dolor, que puede ser muy intenso en la zona del nervio afectado, con la aparición de una erupción

cutánea. El dolor se describe como punzante, ardiente o picante, y puede cursar en brotes agudos o exacerbaciones. Tras las primeras 12-24 horas aparece el sarpullido cutáneo característico, que aparece como manchas, para evolucionar en vesículas agrupadas en dermatomas, con la 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 <sup>(117)</sup>.

## Morbilidad y mortalidad del herpes zóster

El pronóstico es bueno para personas sanas y jóvenes. Las personas de mayor edad y con enfermedades crónicas, 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 (118, 119). 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 el 80%) ocurre en personas mayores de 50 años (114).

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 y varios años (120, 121).

Otras complicaciones del herpes zóster, aunque menos frecuentes, son:

- Desarrollo de infecciones secundarias en la localización del *rash*, habitualmente por estreptococos o estafilococos (117).
- Afectación de la rama oftálmica del nervio trigémino: puede asociarse con conjuntivitis, queratitis, ulceraciones en córnea, glaucoma e, incluso, ceguera (122).
- Síndrome de Ramsay-Hunt (123).
- Riesgo de incidencia aumentada de enfermedad cardiovascular aguda (infarto, accidente cerebrovascular) durante los 7 días-3 meses de padecer un herpes zóster (124-126).
- Meningoencefalitis y herpes zóster 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 (117).

Respecto a la necesidad de hospitalización, en un estudio donde se analizaron las hospitalizaciones por herpes zóster en Valencia en mayores de 50 años durante el periodo 2007-2014 se objetivó cómo la incidencia y duración de la hospitalización se incrementa con la edad y la existencia de comorbilidad (sobre todo inmunosupresión y diabetes). Asimismo, las rehospitalizaciones fueron más frecuentes entre hombres, mayores de 70 años y en pacientes con comorbilidad (127).

En un estudio retrospectivo de cohortes utilizando bases de datos en EE.UU. durante el periodo 1997-2006 se concluyó que la diabetes tipo 2 se asocia con un mayor riesgo de padecer HZ en pacientes mayores de 65 años (HR: 3,12; IC<sub>95%</sub>: 2,77-3,52). Además, cuando hay presencia de otras comorbilidades, como EPOC y cardiopatías, el riesgo de sufrir un HZ es de 4 veces más, y dicho riesgo se incrementa con la edad (108).

Los pacientes con EPOC tienen 1,67 y 1,68 veces más riesgo de padecer HZ y neuralgia posherpética, respectivamente, en comparación con pacientes sin EPOC. Además, el tratamiento farmacológico de la EPOC constituye un riesgo adicional de padecer HZ entre 2 y 3 veces mayor si son tratados con corticoides inhalados u orales, respectivamente (128, 129).

El herpes zóster raramente provoca la muerte en pacientes inmunocom-

petentes, pero puede poner en riesgo la vida de pacientes con déficit en su sistema inmunitario.

## Tratamiento del herpes zóster

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

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

El tratamiento de la NPH incluye agentes neuroactivos, como son los antidepresivos tricíclicos; anticonvulsivos, como gabapentina o pregabalina, y analgésicos sistémicos (opiáceos o no) y tópicos <sup>(130-132)</sup>.

Los antivirales no previenen la aparición de la NPH, según una reciente revisión Cochrane de ocho estudios clínicos, que concluye que

no tienen impacto significativo en la incidencia de la NPH <sup>(133)</sup>.

## Prevención del herpes zóster

La estrategia de prevención del herpes zóster puede dirigirse a evitar la primoinfección (varicela) o, tras esa primera infección por VVZ, tratar de mantener la suficiente inmunidad celular específica contra el VVZ que sea capaz de impedir la reactivación del virus <sup>(117)</sup>.

En cuanto a la prevención de la varicela, están disponibles desde hace años vacunas de virus vivos atenuados derivadas de la cepa vacunal Oka. En EE.UU., donde la vacunación frente a varicela es parte del calendario de inmunizaciones infantil desde 1995, se ha podido constatar que los sujetos vacunados con vacuna de varicela presentan menor incidencia de herpes zóster que aquellos no vacunados <sup>(134)</sup>. Sin embargo, el efecto de la vacunación de las cohortes infantiles sobre la incidencia de herpes zóster en los adultos no ha podido ser establecida aún.

Otra vacuna de virus vivos atenuados, Zostavax<sup>®</sup>, fue aprobada en Estados Unidos por la FDA en el año 2006 para la prevención del herpes zóster y sus complicaciones en adultos mayores. El ACIP, en octubre de 2006, recomendó, la administración de la vacuna a los mayores de 60 años <sup>(135)</sup>. Posteriormente, en 2011, la FDA aconsejó administrar esta vacuna a los mayores de 50 años, pero esta recomendación no la siguió la ACIP, que mantiene la edad de recomendación a partir de

los 60 años. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó en 2007 la vacuna, inicialmente a partir de los 60 años, pero posteriormente la aprobó para los mayores de 50 años <sup>(136)</sup>.

Zostavax<sup>®</sup> se encuentra disponible en España desde octubre de 2014.

Zostavax<sup>®</sup> polvo y disolvente para suspensión inyectable, vacuna frente a herpes zóster (virus vivos), es un preparado vacunal liofilizado de la cepa viva atenuada Oka (Merck) del VVZ, siendo la misma cepa que se utiliza en las vacunas antivariélicas Varivax<sup>®</sup> y ProQuad<sup>®</sup> (vacuna tetravalente frente a sarampión, rubeola, parotiditis y varicela). La diferencia estriba en las diferentes potencias entre las vacunas: Zostavax<sup>®</sup> contiene no menos de 19.400 UFP (unidades formadoras de placa) frente a Varivax<sup>®</sup>, que contiene no menos de 1.350 UFP <sup>(136)</sup>.

La eficacia clínica de la vacuna se ha evaluado en dos grandes estudios de fase III en mayores de 59 años de edad [Shingles Prevention Study (SPS)] y en sujetos de 50-59 años de edad (ZEST), respectivamente <sup>(137, 138)</sup>.

- El SPS ha mostrado los siguientes resultados:
  1. Descenso de la carga de enfermedad del 61,1% (IC<sub>95%</sub>: 51,1-69).
  2. Disminución de la incidencia de neuralgia posherpética en un 66,5% (IC<sub>95%</sub>: 47,5-79,2).
  3. La incidencia de herpes zóster en el grupo placebo fue de 11,2 casos por 1.000 personas/año y en el grupo de vacunados

de 5,42 casos por 1.000 personas/año,  $p < 0,001$ , con una eficacia vacunal global del 51% (IC<sub>95%</sub>: 44-58). Si se tiene en cuenta la edad, existen diferencias entre el grupo de menores de 70 años y el de mayores de 70 años, 63,9% frente al 37,6%, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, en el grupo de mayores de 70 años se da una disminución de la incidencia de neuralgia posherpética en un 66,8% (IC<sub>95%</sub>: 43,3-81,3%).

- El estudio ZEST mostró una eficacia del 69,8% en la prevención de HZ en sujetos de 50-59 años.

La persistencia de edad de la duración de la protección contra HZ y NPH se ha evaluado en un estudio a corto plazo que muestra una eficacia del 39,6 y el 60,1% para la prevención de HZ y de la NPH, respectivamente <sup>(139)</sup>.

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 <sup>(140)</sup>.

De este modo se confirman los resultados del estudio descrito por Tseng *et al.* <sup>(125)</sup>, que mostraron un 55% de efectividad de la vacuna frente a HZ en individuos inmunocompetentes mayores de 60 años (miembros del Kaiser Permanent Southern California), a pesar de las diferencias en la población estudiada <sup>(141)</sup>.

En cuanto a las indicaciones y recomendaciones para el uso de la

vacuna, en la actualidad puede establecerse (según la tabla 9) <sup>(120, 135)</sup>:

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

La pauta de administración es 1 dosis única de 0,65 ml por vía subcutánea <sup>(142)</sup>. No se han determinado todavía la necesidad ni el momento de la revacunación.

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

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

En junio de 2015, Francia fue el segundo país europeo en implantar un programa de la vacunación nacional (cohorte de personas de 65-74 años) <sup>(143)</sup> con un *catch up* a los sujetos de 75-79 años.

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

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

En cuanto a la seguridad, evaluada en los estudios SPS y ZEST <sup>(137, 138)</sup>, en general, la vacuna fue bien tolerada y los eventos sistémicos y graves tras la administración de la vacuna fueron muy poco frecuentes, y similares tanto en el grupo que recibió la vacuna como en el que recibió el placebo.

Los efectos adversos locales fueron más frecuentes en el grupo que recibió la vacuna: eritema, tumefacción, calor local, dolor, prurito. Fueron descritos también en algunos casos cefalea, fiebre, infección respiratoria, diarrea, astenia y rinitis.

Asimismo, se refirieron episodios de erupciones cutáneas similares al herpes zóster o a varicela, en ambos grupos <sup>(144)</sup>.

La vacuna se puede administrar a personas con historia previa de HZ (si ha pasado más de 1 año desde que padeció el HZ) y puede ser coadministrada con la vacuna antigripal inactivada, pero no con la vacuna neumocócica 23-valente (al observarse en la administración simultánea una reducción de la respuesta inmunitaria de la vacuna HZ). El ACIP no recomienda la vacunación frente a HZ en aquellas personas con antecedentes de vacunación frente a varicela. Antes de vacunar frente al HZ no es necesario comprobar antecedentes de haber padecido varicela, ya que más del 99% de los adultos mayores de 40 años de edad la han padecido (además, los ensayos clínicos se realizaron en personas  $\geq$  60 años y con el antecedente de haber padecido la varicela) <sup>(145)</sup>.



**TABLA 9** INDICACIONES Y RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ZOSTAVAX® (120, 139)

CRITERIOS DE RECOMENDACIÓN	
<b>Edad</b>	Adultos mayores de 60 años (*)
GRUPOS PRIORITARIOS DE VACUNACIÓN	
<b>Patología de base</b> De acuerdo a los siguientes criterios: a) Mayor frecuencia y/o gravedad del herpes zóster y sus complicaciones respecto a la población sana. b) El herpes zóster y sus complicaciones pueden afectar negativamente el curso clínico o el tratamiento de la patología de base.	Pacientes con diabetes mellitus (tipo I o II). Pacientes con EPOC avanzada en tratamiento con corticoides inhalados. Pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, clases funcionales II, III y IV de la NYHA. Personas inmunocompetentes en las que está previsto un periodo de inmunosupresión programada o posible en un futuro (**).
OTROS GRUPOS RECOMENDABLES: 2.º NIVEL DE PRIORIDAD DE VACUNACIÓN	
De acuerdo a los siguientes criterios: a) Algunos datos sugieren una mayor frecuencia de herpes zóster respecto a la población general. b) En algunos casos, el herpes zóster y sus complicaciones pueden afectar negativamente el curso clínico o el tratamiento de la patología de base.	Pacientes con enfermedad crónica no incluidos en los grupos anteriores (***). Cirugía mayor programada (previo a la intervención). Depresión mayor (****).

(\*) Edad recomendada de acuerdo con organismos como la ACIP y sociedades europeas de geriatría.

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

(\*\*\*) Enfermedad crónica respiratoria, cardiaca, neurológica, metabólica, hepática y/o renal, cuando no impliquen precaución o contraindicación.

(\*\*\*\*) No se recomienda la vacunación en la fase aguda y vacunar cuando se estabilice el paciente.

En un estudio coste-efectividad recientemente publicado, se concluye que vacunar a las personas con más de 50 años de edad con Zostavax® es una intervención de salud pública rentable, con un gasto por años de

vida ajustados por calidad (AVAC) menor de 30.000 €, con más beneficio para las personas entre 65-74 años y menos en los mayores de 80 años de edad <sup>(146)</sup>.

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

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

## Varicela

La vacuna frente a la varicela está recomendada a todos los adultos susceptibles (aquellos sin evidencia de inmunidad, ya sea por historia clínica, antecedentes de vacunación o por serología) que sean contacto familiar de personas inmunodeprimidas o que tengan una enfermedad crónica de base que les pueda predisponer a presentar una varicela grave (enfermedades pulmonares y cardiovasculares crónicas, enfermedad cutánea diseminada y fibrosis quística, tratamientos prolongados con salicilatos).

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

Se deben aplicar las contraindicaciones de las vacunas vivas atenuadas. Se valorará la vacunación en perso-

nas infectadas con VIH con recuento de linfocitos T CD4+ > 200 cel./ $\mu$ l.

## Hepatitis B

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

Otro grupo de riesgo a considerar son los pacientes diabéticos. Los brotes de hepatitis B en personas diabéticas que residen en instituciones cerradas se producen con frecuencia. El riesgo poblacional ha sido estimado en EE.UU. a partir de 865 casos de hepatitis B aguda registrados en pacientes con diabetes confirmada, entre 2009 y 2010, en ocho centros de seguimiento del Programa de Infecciones Emergentes de EE.UU., que representan aproximadamente el 17% de la población americana. Para personas diabéticas entre 23 y 59 años, sin riesgo conductual añadido para hepatitis B (usuarios de drogas parenterales, múltiples parejas sexuales, homosexualidad, etc.), el riesgo de desarrollar una hepatitis B fue 2,1 veces mayor que para el mismo grupo

de edad de personas sin diabetes. Para los diabéticos mayores de 60 años el riesgo era 1,5 veces mayor. La incidencia anual de casos de hepatitis B aguda en adultos diabéticos fue de 1,8/100.000 casos, aunque se sospecha que los casos de hepatitis B están infradeclarados, y que por cada caso reportado deben añadirse 10,5 nuevos casos. Una encuesta de seroprevalencia representativa de la población americana no institucionalizada, entre 1999 y 2010, indica que la población diabética mayor de 18 años presenta una seroprevalencia un 60% mayor que aquella que no padece diabetes.

Por tanto, se recomienda la vacunación frente a hepatitis B de aquellos adultos diabéticos no vacunados previamente frente a este virus, siendo la evidencia sobre la que se basa esta recomendación más sólida en los adultos menores de 60 años<sup>(147)</sup>.

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

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

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

## Enfermedad meningocócica

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

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

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

pone de datos en mayores de 50 años de edad), que se encuentra disponible en las farmacias desde el 1 de octubre de 2015. El Minis-

terio de Sanidad estableció en abril de 2014 las indicaciones de financiación de la vacuna, modificadas en enero de 2015 <sup>(148)</sup>.



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

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

Continúa

Vacuna	Indicaciones y pauta de administración
Meningocócica	<p><b>- Contactos de un caso de EMI y en caso de brotes.</b></p> <p><b>Pauta:</b></p> <p><b>Meningococo C o A, C, Y, W135:</b> 1 dosis de vacuna que contenga el serogrupo causante del caso o casos.</p> <p><b>Meningococo B:</b> 2 dosis separadas al menos 4 semanas. La vacuna se utilizará solo en caso de aparición de más de un caso de EMI, coincidente en tiempo y espacio, en centros educativos, instituciones u organizaciones.</p>
Hepatitis B	<p><b>Grupos de riesgo:</b></p> <p>Hepatopatías crónicas, viajes a países endémicos, receptores de transfusiones o hemoderivados de manera repetida, insuficiencia renal y hemodiálisis, contactos íntimos o convivientes de portadores de AgHBs, residentes y trabajadores en instituciones para disminuidos mentales, reclusos y personal de instituciones penitenciarias, homosexuales y heterosexuales con múltiples contactos, enfermedades de transmisión sexual de repetición y sus parejas, trabajadores sanitarios y otros trabajos relacionados, usuarios de drogas por vía parenteral y sus parejas sexuales, personas que practican punciones percutáneas (tatuajes, acupuntura, <i>piercing</i>...).</p> <p><b>Pauta:</b></p> <p>3 dosis (0, 1, 6 meses) o pautas aceleradas con 4 dosis (0, 7, 21 días, 12 meses o bien 0, 1, 2, 12 meses) si fuera necesario.</p> <p><b>Pacientes en hemodiálisis:</b> 3 dosis de 40 µg de HBVaxPro® (0, 1, 6 meses) o bien 2 dosis juntas de 20 µg de Engerix B® en pautas de 4 dosis (0, 1, 2, 6 meses) o administrar la vacuna adyuvada de 20 µg Fendrix® en pautas de 4 dosis (0, 1, 2, 6 meses).</p>



# Principales vacunas y recomendaciones para viajeros (149, 150)

## La consulta preventiva para viajeros a destinos internacionales

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

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

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

## Valoración especializada

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

El carácter epidémico y cambiante de las enfermedades importadas exige una información periódica actualizada. La OMS (International Travel and Health) y el 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*", del CDC), a los cuales se puede acceder vía internet (<http://www.cdc.gov/travel/index.htm>, <http://www.who.int/ith>).

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

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

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

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN A VIAJEROS SUSCEPTIBLES SEGÚN DESTINO	
VACUNA	RECOMENDACIÓN
<b>Difteria, tétanos, tos ferina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difteria: distribución universal (la antigua Unión Soviética se vió afectada por un importante brote a mediados de los años 90).</li> <li>• Tétanos: distribución universal.</li> <li>• Tos ferina: es frecuente en países donde la vacunación no es sistemática.</li> <li>• No vacunados: 3 dosis por vía intramuscular, en pauta 0, 1, 6 meses.</li> <li>• En caso de viajeros a áreas sin accesibilidad a atención médica, que hubieran recibido previamente 5 dosis, administrar una dosis de recuerdo de Td siempre que la última dosis de vacuna se hubiera administrado 10 o más años antes.</li> </ul>
<b>Poliomielitis inactivada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viajeros a zonas endémicas o epidémicas (<a href="http://www.polioeradication.org/Infectedcountries.aspx">http://www.polioeradication.org/Infectedcountries.aspx</a>).</li> <li>• Los no vacunados deben completar una serie de 3 dosis de vacuna 1 mes antes de la partida. Los vacunados recibirán 1 dosis de recuerdo entre 1 y 24 meses antes del viaje.</li> </ul>
<b>Gripe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viajeros &gt; 50 años o con alto riesgo de complicaciones relacionadas con la gripe, no vacunados en otoño-invierno anterior: viajes a los trópicos o viajes organizados con grandes grupos (cualquier periodo del año) y viajes al hemisferio sur en abril-septiembre.</li> <li>• Administrar 1 dosis de vacuna 2 semanas antes del viaje.</li> </ul>
<b>Hepatitis A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 1 dosis 2 semanas antes del viaje. Para garantizar la inmunidad a largo plazo, una segunda dosis a los 6-12 meses.</li> </ul>

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN A VIAJEROS SUSCEPTIBLES SEGÚN DESTINO <i>(Continuación)</i>	
VACUNA	RECOMENDACIÓN
<b>Fiebre tifoidea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (&gt; 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Pauta de vacuna inactivada parenteral: una sola dosis intramuscular o subcutánea al menos 2 semanas antes del viaje. Dosis de refuerzo cada 3 años.</li> </ul>
<b>Hepatitis B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viajero de larga estancia (&gt; 6 meses), particularmente si es cooperante sanitario cuando viaja a áreas de endemidad intermedia o elevada (este y sudeste de Asia, Oriente Medio, África, cuenca amazónica y Sudamérica, excepto cono sur).</li> <li>• Viajeros que vayan a tener relaciones sexuales (sin protección) con personas potencialmente infectadas.</li> <li>• Viajeros que probablemente puedan necesitar cuidados médicos, dentales u otros tratamientos en centros sanitarios locales.</li> <li>• Pueden utilizarse pautas rápidas (0-1-2-12 meses) o ultrarrápidas (0-7-21 días y recuerdo a los 12 meses).</li> </ul>
<b>Hepatitis A + B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacuna combinada de elección en caso de susceptibilidad a los dos virus.</li> <li>• Puede utilizarse pauta rápida: 0-7-21 días y recuerdo a los 12 meses.</li> </ul>

VACUNA	RECOMENDACIÓN
<b>Fiebre amarilla</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Generalmente no se administra a mayores de 60 años.</li> <li>• 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).</li> <li>• Países que exigen el certificado de vacunación como requisito de entrada: <a href="http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-YellowFever.aspx">http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-YellowFever.aspx</a>.</li> <li>• 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.</li> <li>• Pauta: 1 dosis (0,5 ml) vía subcutánea o intramuscular. Dosis de recuerdo cada 10 años. Según la OMS, la dosis de recuerdo no sería necesaria.</li> </ul>
<b>Enfermedad meningocócica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obligatoria (vacuna tetravalente ACYW135) para los peregrinos a La Meca para el Hadj o Umra (Arabia Saudita).</li> <li>• Viajeros a zonas con epidemias causadas por serogrupos A, C, Y o W135.</li> <li>• 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).</li> <li>• 1 dosis de 0,5 ml por vía intramuscular, como mínimo, 2 semanas antes del viaje.</li> </ul>

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN A VIAJEROS SUSCEPTIBLES SEGÚN DESTINO <i>(Continuación)</i>	
VACUNA	RECOMENDACIÓN
<b>Rabia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viajeros de estancia prolongada (&gt; 30 días) a zonas endémicas (<a href="http://www.who.int/globalatlas/default.asp">http://www.who.int/globalatlas/default.asp</a>, <a href="http://www.who-rabies-bulletin.org/">http://www.who-rabies-bulletin.org/</a>). Viajeros con riesgo ocupacional de exposición (zoólogos, veterinarios, naturistas, geólogos, espeleólogos, etc.).</li> <li>• 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.</li> <li>• La vacuna preexposición no exime de la necesidad de vacunarse en caso de mordedura por animal susceptible de transmitir la rabia.</li> </ul>
<b>Cólera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• En 1973, la vacuna contra el cólera fue suprimida del Reglamento Sanitario Internacional como vacuna obligatoria.</li> <li>• 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.</li> <li>• Pauta de la vacuna WC/rBS: 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> 01. Dosis de recuerdo a los 2 años.</li> </ul>

VACUNA	RECOMENDACIÓN
<b>Encefalitis japonesa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viajeros que visiten zonas rurales agrícolas, con alta exposición a picaduras de mosquitos, con estancias superiores a 1 mes.</li> <li>• En verano-otoño: Bangladesh, China, India, Japón, Camboya, Corea, Laos, Myanmar, Nepal, Sri Lanka, Tailandia, Vietnam y este de Rusia. En época de lluvias: sur de la India, Indonesia, Malasia, Filipinas, Singapur, Taiwán y sur de Tailandia. <a href="http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-JapaneseEncephalitis.aspx#637">http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-JapaneseEncephalitis.aspx#637</a>.</li> <li>• Pauta: 2 dosis de 0,5 ml, vía intramuscular, separadas 4 semanas. No se dispone de información sobre la necesidad o no de administrar dosis de refuerzo.</li> </ul>
<b>Encefalitis centroeuropea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viajeros a zonas rurales o forestales del centroeste de Europa (Alemania, Austria, Croacia, Eslovaquia, Eslovenia, Hungría, Polonia, República Checa, Rusia y Suiza), de mayo a octubre, en especial a personas que practican acampada. <a href="http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-Tickborne.aspx">http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-Tickborne.aspx</a>.</li> <li>• Pauta: 3 dosis, 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.</li> <li>• Pautas aceleradas: 0, 7, 21 días más una cuarta dosis a los 12-18 meses. Dosis de refuerzo cada 3-5 años.</li> </ul>

## Recomendaciones para la prevención de otras enfermedades

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

### Profilaxis antipalúdica

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

### Diarrea del viajero

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

### Otras enfermedades transmitidas por vectores

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

## Mal de montaña

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

## Otros riesgos medioambientales

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

## Salud sexual y enfermedades de transmisión sanguínea

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



## Bibliografía

1. *General Recommendations on Immunization. MMWR. Recommendations and reports. 2011 january 28;60(RR02):1-60.*
2. *García Sicilia J, Cilleruelo Ortega MJ. Generalidades de las vacunas. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP 2012, 5.ª ed. Madrid: Exlibris ediciones SL; 2012:3-15.*
3. *Australia Government. Department of Health. Fundamentals of immunisation. 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;247:2.551-4.*
6. *CDC. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR. 2006;55(No. RR-17).*
7. *Meyerhoff A, Jacobs RJ, Greenberg DP, Yagoda B, Castles CG. Clinician satisfaction with vaccination visits and the role of multiple injections: results from the COVISE study (Combination Vaccines Impact on Satisfaction and Epidemiology). Clin Pediatr. 2004;43:87-93.*
8. *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>.*
9. *Leroux-Roels G. Unmet needs in modern vaccinology: Adjuvants to improve the immune response. Vaccine. 2010;28S:C25-C36.*
10. *Vaccination Procedures. The Australian Immunisation Handbook. 10th Edition. (updated June 2015).*
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. *Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. Lancet Infect Di. 2002;2:659-66.*
14. *Aspinall R, Del Giudice G, Effros RB, Grubeck-Loebenstien B, Sambhara S. Challenges for vaccination in the elderly. Immun Ageing. 2007;4:9.*
15. *Poland GA, Jacobson RM, Ovsyannikova IG. Trends affecting the future of vaccine development and delivery: the role of demographics, regulatory science, the anti-vaccine movement, and vaccinomics. Vaccine. 2009;27:3.240-4.*
16. *National Foundation for Infectious Diseases. Call to Action: Integrating Vaccines for Adults into Routine Care. Disponible en: [www.nfid.org/pdf/publications/adultimmcta.pdf](http://www.nfid.org/pdf/publications/adultimmcta.pdf).*

17. [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal\\_influenza/key\\_messages](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/key_messages) (acceso marzo de 2013).
18. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20138> (acceso marzo de 2013).
19. Ministerio de Sanidad y Política Social. Coberturas de Vacunación. Datos estadísticos. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm#decimo>.
20. 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/docsInclSNS/P\\_ESPANNA\\_2008\\_2012\\_SF.xls](https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/docsInclSNS/P_ESPANNA_2008_2012_SF.xls).
21. Vacunación antigripal y antineumocócica. Evaluación de la temporada 2014/2015. Consejería de Sanidad de la Región de Murcia. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/333514-EvaluacionCampanadegripeyneumococo2014-5.pdf>.
22. Sanz JC, et al. Distribution of serotypes and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains causing invasive disease in Madrid in patients 50 years and older. 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2012, London, UK. 31 March 2012-03 April 2012.
23. Clarke TC, Ward BW, Freeman G, Schiller JS. Early Release of Selected Estimates Based on Data From the National Health Interview Survey, January–September 2015 Page | 34 U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics vaccination. [http://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/earlyrelease201602\\_05.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/earlyrelease201602_05.pdf).
24. Estudio de Conocimiento y Actitudes en la Vacunación del Adulto. The Nielsen Company para GEsVA, 2007. Disponible en: [www.vacunacionadulto.org](http://www.vacunacionadulto.org).
25. Reporte interno Nielsen: Análisis campaña gripe SEGG, 2012 (datos no publicados).
26. 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.
27. Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. En: Knipe DM, editor. *Fields virology*. 5th ed. LW&W. 2006.
28. Cate TR. Clinical manifestations and consequences of influenza. *Am J Med.* 1987;82(Supl. 1):15-9.
29. Ferrucci L, Guralnik JM, Pahor M, Corti MC, Havlik RJ. Hospital diagnoses, medicare charges, and nursing home admissions in the year when older persons become severely disabled. *JAMA.* 1997;277:728-34.
30. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol.* 2004;160:492-502.
31. Fleming DM, Cross KW, Pannell RS. Influenza and its relationship to circulatory disorders. *Epidemiol Infect.* 2005;133:255-62.
32. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:112-24.
33. [www.infogripe.com](http://www.infogripe.com) (acceso marzo de 2013).
34. <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/communicable-diseases/influenza/facts-and-figures> (acceso marzo de 2013).
35. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2014-2015 (desde la semana 40/2014 hasta la semana 20/2015). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml>.

36. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis.* 2000;181:831-7.
37. Van Bellinghen LA, Meier G, Van Vlaenderen I. The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: A lifetime multi-cohort model. *PLoS One.* 2014;9:e98437.
38. 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.
39. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD001269.
40. Ortiz de Lejarazu R, Tamales S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(7):480-90.
41. 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.
42. Chi RC, Rock MT, Neuzil KM. Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccination in healthy older adults. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1331-8.
43. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. *JAMA.* 1994; 272:1.661-5.
44. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:1.322-32.
45. Salleras L, Campins M, Castrodeza J, Domínguez A, Fernández-Crehuet J, Fernández S, et al. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adulto y recomendaciones de vacunación para adultos que presentan determinadas condiciones médicas, exposiciones, conductas de riesgo o situaciones especiales (actualización del año 2009). *Vacunas* 2010; 11(Supl. 2):204-15.
46. Fedson DS, Scott JAG. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. *Vaccine* 1999; 17:S11-S18.
47. Jackson LA, Neuzil KM. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, ed. *Vaccines.* 5th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier. 2008; 569-604.
48. Marrie TJ. Pneumococcal pneumonia: epidemiology and clinical features. *Sem Respir Infect* 1999; 14:227-36.
49. Fedson D, Nicolas Spony L, Klemets P, Van der Linden M, Marques L, Salleras L, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert Review Vaccines.* 2011
50. 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):1.102-6.
51. Eiros JM, Picazo JJ. Bacteriología del neumococo. En: *La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro.* Moraga Llop FA. 2010; 1-14.
52. 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.

53. 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.
54. Salleras L, Domínguez A, Izquierdo C. *Epidemiología de la enfermedad neumocócica en el adulto*. En: *La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro*. Moraga Llop FA. 2010; 113-26.
55. Fedson DS, Musher DM. *Vacunación antineumocócica de polisacáridos capsulares*. En: Plotkin SA, Orenstein WB, Picazo JJ, editores. *Vacunas 1.ª ed*. Editorial Médica. Madrid. 2004; 545-64.
56. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. *Temporal trends of invasive Streptococcus pneumoniae serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007*. *J Clin Microbiol* 2009 Apr; 47(4):1.012-20.
57. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Stockholm: ECDC; 2013. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>
58. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al., *Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults*. *J Infect Dis*. 2005;192:377-86.
59. 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.
60. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015.
61. Scott J, Hall AJ, Dagan R, Dixon JMS, Eykyn SJ, Fenoll A, et al. *Serogroup-specific epidemiology of Streptococcus pneumoniae: Associations with age, sex, and geography in 7,000 episodes of invasive disease*. *Clin Infect Dis*. 1996;22:973-81.
62. 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:S11-8.
63. Fedson DS, Musher DM. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines 4th ed*. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2003;529-88.
64. Falcó V, Pahissa A. *Clínica y tratamiento de la enfermedad neumocócica en el adulto*. En: *La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro*. Moraga Llop FA. 2010;85-96.
65. Ochoa-Gondar O. *The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 Study Group*. *BMC Public Health*. 2008.
66. Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, Méndez C, García A, De Miguel AG. *The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007)*. *Vaccine*. 2011 Jan;29(3):412-6.
67. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodríguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gómez-Bertomeu F, Group ES. *Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study*. *Respir Med*. 2009 Feb;103(2):309-16.

68. Aspa J. *The Future Is Now in Community-Acquired Pneumonia: Cardiovascular Complications and Conjugate Vaccines*. Arch Bronco Neumol. 2012 Apr.
69. Obando I, Moreno D. Colonización nasofaríngea. Un paso previo en la enfermedad neumocócica invasiva. En: *La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro*. Moraga Llop FA. 2010;39-55.
70. WHO. *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine WHO position paper*. Weekly Epidemiological Record. 2008;83(42):373-84. <http://www.who.int/wer>.
71. Centro Nacional de Epidemiología. *Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2012*. Madrid, 2014.
72. Domínguez A, Salleras L, Cardeñosa N, Ciruela P, Carmona G, Martínez A, et al. *The epidemiology of invasive Streptococcus pneumonia disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study*. Vaccine. 2002;3250:1-6.
73. Salleras L, Sánchez F, Prats G, Garau X. *Vacuna antineumocócica 23-valente*. En: Salleras L, ed. *Vacunaciones preventivas*. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2003;363-98.
74. *Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2014*. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Mayo 2015;21(5). En <http://www.madrid.org>.
75. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. *The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England*. J Infect. 2012 Jul;65(1):17-24.
76. Okabayashi T, Hanazaki K. *Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults -a clinically preventable disease*. World J Gastroenterol. 2008 Jan;14(2):176-9. PubMed PMID: 18186551.
77. Huang SS, Johnson KM, Ray GT, Wroe P, Lieu TA, Moore MR, et al. *Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States*. Vaccine. 2011 Apr 18;29(18):3.398-412.
78. España PP, Capelastegui A. *Neumonía adquirida en la comunidad de carácter grave: valoración y predicción*. Medicina respiratoria. 2008; (1)3:7-17.
79. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-pneumococcal-disease-surveillance-2010.pdf>.
80. Fenoll A. *Laboratorio de Neumococos del ISCIII*. Julio 2012.
81. Centro Nacional de Epidemiología. *Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2013*. Madrid, 2015.
82. Fenoll A. *Cambios recientes en la epidemiología del neumococo*. XX Jornadas Internacionales sobre Actualizaciones en Vacunas. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid, 23-24 de febrero de 2012.
83. Moberley S, Holden J, Tatham D, Andrews RM. *Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults*. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD000422.
84. 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  $\geq 60$  years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study*. Clin Infect Dis. 2014;58:909-17.
85. Shapiro ED, Berg AC, Austrian R, Schereder D, Parcels V, Margolis A, et al. *The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide pneumonia*. N Engl J Med. 1991;325:1.453-60.
86. FDA. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/5-4188B2\\_4b.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/5-4188B2_4b.pdf).

87. Centers for Disease Control. Recommendation of the immunization practices advisory committee (ACIP) polysaccharide vaccine for prevention of Haemophilus influenzae type b disease. *MMWR*. 1985;34(15):201.
88. WHO. [www.who.int/immunization/PPV23\\_Additional\\_summary\\_Durationprotection\\_revaccination.pdf](http://www.who.int/immunization/PPV23_Additional_summary_Durationprotection_revaccination.pdf).
89. Klugman KP. Eficacia y efectividad de las vacunas antineumocócicas conjugadas. En: De Quadros CA, editor. *Vacunas: Prevención de enfermedades, protección de la salud*. Washington: OPS-OMS; 2004;114-8.
90. Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis*. 2002 Sep;35(5):547-55.
91. Lazarus R, Clutterbuck E, Ly-Mee Yu, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. A Randomized Study Comparing Combined Pneumococcal Conjugate and Polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 15;52(6):736-42.
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. Estudio Odin Fenoll A, Cercenado E, Ardanuy C, et al. Distribution of serotypes causing invasive pneumococcal disease in adults in 2010-2013 in Spain. Presentado en el 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona, Spain. 10-13 May 2014.
94. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2013;31:3585-93.
95. Campins Martí M. Vacunas antineumocócicas. Nuevas vacunas conjugadas para el adulto. *Eimc*. 2015;33(9):617-24
96. Jackson L, Gurtman A, Van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) enhances the response to subsequent PCV13 and 23-valent pneumococcal polysaccharide (PPSV23) vaccinations in adults 50 years and older. En: *Published at the 49th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America (IDSA)*. 2011.
97. Bonten M, 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.
98. 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*. 2014;63:822.
99. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2015;64:944.
100. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older. United States, 2016. *MMWR*. 2016 February 5;65(4):88-90.
101. Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Vacuna de difteria y tétanos. Actualización 2009. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en [http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria\\_2009.pdf](http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf).

102. Tetanus Surveillance - United States, 2001-2008. *MMWR*. 2011 April 1;60(12):365-9.
103. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/SEROEPIDEMIOLOGICO.pdf>.
104. 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.
105. 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.
106. Grupo de Trabajo tos ferina 2015 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Adenda al programa de vacunación frente a tos ferina en España: vacunación en el embarazo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015. [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Adenda\\_TosFerinaEmbarazo.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Adenda_TosFerinaEmbarazo.pdf).
107. 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.
108. 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.
109. Ke CC, Lai HC, Lin CH, Hung CJ, Chen DY, Sheu WH, Lui PW. 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).
110. Suaya JA, Chen SY, Li Q, Burstin SJ, Levin MJ. Levin. Incidence of herpes zoster and persistent post-zoster pain in adults with or without diabetes in the United States. *Open Forum Infectious Diseases Advance*. Access published July 3, 2014.
111. 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.
112. 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.
113. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis*. 2004;4:26-33.
114. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology*. 2013;81(10):928-30.
115. 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.
116. 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.
117. Cisterna R ed. Documento de Consenso en Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-herpética. Asociación de Microbiología y Salud (AMYS). 2014.
118. Johnson RW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9:21-6.
119. Jeon YH. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: practical consideration for prevention and treatment. *Korean J Pain*. 2015;28(3):177-84.

120. Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician*. 2000;61:2437-44.
121. Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and managing postherpetic neuralgia. *Drugs Aging*. 2012;29:863-9.
122. Opstelten W, Zaal MJ. Managing ophthalmic herpes zoster in primary care. *BMJ*. 2005;331:147-51.
123. Wagner G, Klinge H, Sachse MM. Ramsay Hunt syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(4):238-44.
124. 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.
125. 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).
126. 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.
127. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, San Martín-Rodríguez M, Díez-Domingo J. Herpes zoster hospitalizacions in Valencia region of Spain 2007-2014. *Waidid Congreso*. 18-20 February 2016. Milan (Italy).
128. Yang YW, Chen YH, Wang KH, Wang CY, Lin HW. Risk of herpes zoster among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *CMAJ*. 2011 Mar 22;183(5).
129. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ibáñez-Nolla J, Pérez-Ronco J. Incidencia, uso de recursos y costes asociados a la neuralgia postherpética: estudio retrospectivo de base poblacional. *Rev Neurol*. 2012;55:449-61.
130. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *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, He L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;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](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 Int Med*. 2012;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  $\geq 50$  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, Gómez Liva BN, Torloni MR, Soares BGO. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD008858.
145. Van Epps P, Schmader KE, Canaday DH. Herpes Zoster Vaccination: Controversies and Common Clinical Questions. *Gerontology*. 2016;62(2):150-4.
146. López-Belmonte, Cisterna R, Gil de Miguel A, Guilmet C, Bianic F, Uhart M. The use of Zostavax in Spain: the economic case for vaccination of individuals aged 50 years and older. *J Med Econ*. 2016;19(6):576-86.
147. Use of Hepatitis B Vaccination for Adults with Diabetes Mellitus: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR. 2011 December 23;60(50).
148. 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.
149. Vacunación en adultos y mayores. Guía Práctica y Protocolos de actuación. [www.segg.es](http://www.segg.es).
150. Yellow Book. Centers for Disease Control and Prevention. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).







Sociedad Española  
de Geriatria y Gerontología

Príncipe de Vergara, 57-59 · 28006 Madrid

Teléfono: 914 111 707 · Fax: 915 647 944

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

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