Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones

Julio 2018

Consejo Interterritorial
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL

Elaboración y revisión del documento

Elaboración del documento

Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo (GT-GR):

- Aurora Limia Sánchez. Área de Programas de Vacunación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. MSCBS.
- Jaime Jesús Pérez Martín y José Antonio Navarro Alonso (Murcia).
- Luis Carlos Urbiztondo Perdices y Eva Borràs López (Cataluña, CIBERESP).
- José Miguel Armona Aquerreta (Cantabria).
- Susana López Hernández y Marta Soler Soneira. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- María de Viarce Torres de Mier. Centro Nacional de Epidemiología (CNE, CIBERESP).

Otros autores que han participado en apartados específicos: Saúl Barreales Soto, Josep María Corretger Rauet, Inmaculada Heras Fernando, Silvia Rivera Ariza*, Iria Rodriguez Cobo* y Ana Belén Maldonado Cárceles. (**Asistencia Técnica TRAGSATEC* en el MSCBS*)*.

Coordinación del documento: Aurora Limia Sanchez y José Antonio Navarro Alonso

Coordinación del Grupo de Trabajo: Aurora Limia Sánchez

Los miembros del GT-GR declaran no tener conflictos de interés en relación con los temas tratados en este documento.

Revisión y aprobación

- **Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.** Revisado el 6 de abril y el 21 de junio de 2018. ***Aprobado*** el día 9 de julio de 2018.
- **Ponencia de Salud Laboral.** Revisado entre 11 de mayo y 5 de junio de 2018.
- **Plan de Sida.** Revisado entre 11 mayo y 1 junio de 2018.
- **Representantes de Asociaciones de Profesionales/Sociedades Científicas.** Revisado entre 14 mayo y 4 junio de 2018.
  1. Pablo Aldaz Herce - Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC)
  2. Esther Redondo Margüello - Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)
  3. Isabel Jimeno Sanz - Sociedad Española de Medicina General (SEMG)
  4. Javier de la Fuente Aguado - Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
  5. Primitivo Ramos Cordero - Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG)
  6. Gracia Mejías Baeza - Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG)
  7. David Moreno Pérez - Asociación Española de Pediatría (AEP)
  8. Angela Domínguez García - Sociedad Española de Epidemiología (SEE)
  9. María Fernández Prada - Asociación Española de Vacunología (AEV)
  10. Alfonso Apellaniz González - Sociedad Española de Medicina y Seguridad del Trabajo (SEMST)
  11. Piedad del Amo Merino - Asociación Nacional de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario (ANMTAS)
  12. Isabel Galán Meléndez - Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo (AEEMT)
  13. Íñigo Apellaniz González - Sociedad Española de Salud Laboral en la Administración Pública (SESLAP)
  14. Francisco Javier Pastor Gallardo - Asociación de Enfermería Comunitaria (AEC)
  15. Eva Vela Martínez -Federación de Asociaciones de Matronas de España (FAME)
  16. Glòria Mirada Masip -Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP)
  17. José V. Tuells Hernández -Sociedad Española de Salud Pública y Administraciones Públicas (SESPAS)
  18. Miren Basaras Ibarzabal - Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)
  19. Manuel García Cenoz - Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)

  Todos los representantes de AAPP/SSCC han realizado declaración de intereses y han firmado un compromiso de confidencialidad antes de revisar el documento. El GT-GR ha valorado los comentarios realizados y discutido con los representantes de las AAPP/SSCC los diferentes puntos de vista en las recomendaciones, en la reunión mantenida conjuntamente el día 14 de junio de 2018.

- **Comisión de Salud Pública.** Revisado y aprobado el 24 de julio de 2018.

La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización

Referencia sugerida:

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

Contenido

Elaboración y revisión del documento **2**
Tablas y figuras **5**
Acrónimos utilizados **6**
Resumen ejecutivo **9**
Executive summary **12**
Introducción **15**
Metodología **15**
Bibliografía introducción y metodología 16
I- Vacunación en grupos de riesgo **17**
1. Inmunodeficiencias 17
1.1. Introducción y generalidades de vacunación 17
1.2. Deficiencias inmunitarias primarias/congénitas 19
1.2.1. Recomendaciones generales de vacunación en las IDP, excluyendo asplenia y déficits del sistema complemento 21
1.2.2. Recomendaciones específicas por tipo de IDP 22
1.3. Deficiencias inmunitarias secundarias 32
1.3.1. Tratamiento con inmunosupresores 32
1.3.2. Asplenia anatómica o funcional 42
1.3.3. Trasplante de organo sólido (TOS) 45
1.3.4. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) 51
1.3.5. Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) 56
1.3.6. Cáncer/hemopatías malignas 65
Bibliografía de inmunodeficiencias 68
2. Enfermedades crónicas 82
2.1. Enfermedades cardiovasculares y respiratorias crónicas 82
2.2. Enfermedades neurológicas y neuromusculares graves 84
2.3. Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico 85
2.4. Enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico y cirrosis 87
2.5. Diabetes mellitus 88
2.6. Hemofilia y otros trastornos hemorrágicos crónicos. recepción de hemoderivados y transfusiones múltiples 90
2.7. Hemoglobinopatías y anemias 91
2.8. Obesidad mórbida 92
2.9. Tabaquismo 92
2.10. Enfermedades inflamatorias crónicas 93
2.11. Enfermedad celíaca 94
Bibliografia enfermedades crónicas 96
3. Personas institucionalizadas 105
3.1. Residentes en centros sociosanitarios 105
3.2. Residentes en instituciones penitenciarias 108
Bibliografía personas institucionalizadas 108
4. Otros grupos de riesgo 111
4.1. Implante coclear 111
4.2. Fístula de líquido cefalorraquídeo 111
4.3. Tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico o anticoagulantes 112
4.4. Síndrome de Down (SD) 112
4.5. Tratamiento escisional de cérvix 114
Bibliografía de otros grupos de riesgo 116
II- Vacunación en situaciones de riesgo **119**
5. Entorno laboral 119
5.1. Personal de centros de educación infantil de 0 a 3 años 120
5.2. Personal de instituciones penitenciarias y centros de inmigrantes 121
5.3. Personal sanitario 122

5.4. Personas que cuidan o atienden a pacientes de alto riesgo o personas mayores 125
5.5. Servicios públicos esenciales 126
5.6. Aplicadores de tatuajes y/o “piercing” 127
5.7. Personal expuesto a aves y cerdos 128
Bibliografía entorno laboral 128
6. Personas con conductas de riesgo 132
6.1. Hombres que tienen sexo con hombres (HSH) 132
6.2. Personas que se inyectan drogas (PID) 133
6.3. Personas en situación de prostitución 134
Bibliografía personas con conductas de riesgo 134
7. Mujeres en edad fértil, embarazadas y puerperio 137
7.1. Mujeres en edad fértil 137
7.2. Embarazadas 138
7.2.1. Vacunación en circunstancias especiales 139
7.3. Puerperio (lactancia materna) 142
Bibliografía de mujeres en edad fértil, embarazadas y puerperio 142
Anexo 1. Vacunas autorizadas y disponibles 146
Anexo 2. Valoración de criterios para recomendar vacunación frente a VPH en HSH 158
Bibliografía anexo 2 160
Anexo 3. Calendarios de vacunación 163
Anexo 3.1. Calendario de vacunación en menores y adolescentes (<18 AÑOS) con condiciones de riesgo 163
Anexo 3.2. Calendario de vacunación en personas adultas con condiciones de riesgo 164

Tablas y figuras

Tabla 1. Inmunodeficiencias según el grado de inmunosupresión 18
Tabla 2. Resumen vacunas indicadas en IDP (excepto déficit sistema complemento) 26
Figura 1. Sistema complemento, esquema y vías de activación 27
Tabla 3. Vacunación en personas con déficit del complemento según edad 30
Tabla 4. Vacunación en inmunodeficiencias primarias/congénitas 31
Tabla 5. Clasificación de los fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores según su código ATC 33
Tabla 6. Realización de estudio serológico (si no se aporta documentación de vacunación previa) antes de tratamiento con inmunosupresores y actuación 37
Tabla 7. Intervalos recomendados entre vacunación y tratamiento con inmunosupresores 37
Tabla 8. Intervalos para administrar vacunas atenuadas en personas con terapia con corticoides y fármacos inmunomoduladores 38
Tabla 9. Intervalos mínimos de interrupción del tratamiento para poder administrar vacunas en personas con terapia con agentes biológicos y para reanudar el tratamiento 38
Tabla 10. Vacunación en personas con tratamiento inmunosupresor en función de la edad 39
Tabla 11. Vacunación en personas tratadas con eculizumab según edad 41
Tabla 12. Pautas recomendadas de vacunación en personas con asplenia anatómica o con disfunción esplénica grave en función de la edad 44
Tabla 13. Vacunación en TOS pediátricos 49
Tabla 14. Vacunación en personas adultas con TOS 50
Tabla 15. Vacunación en convivientes de personas con TOS (incluido personal sanitario) 50
Tabla 16. Calendario de vacunación en pacientes sometidos a TPH 55
Tabla 17. Vacunación en convivientes de pacientes con TPH (incluido sanitarios) 56
Tabla 18. Vacunación en población infantil y adolescente con infección por VIH 59
Tabla 19. Vacunación en personas adultas con infección por VIH 64
Tabla 20. Vacunación en menores con cáncer/hemopatías malignas 68
Tabla 21. Vacunación en población adulta con cáncer/hemopatías malignas 68
Tabla 22: Pronóstico de la IRC según filtrado glomerular estimado y albuminuria 86
Tabla 23. Vacunación en pacientes con enfermedades crónicas 95
Tabla 24. Vacunación de personas institucionalizadas 107
Tabla 25. Vacunación en residentes de instituciones penitenciarias 108
Tabla 26. Vacunación en otros grupos de riesgo 115
Tabla 27. Vacunación del personal en centros de educación infantil 121
Tabla 28. Vacunación del personal de instituciones penitenciarias y centros de inmigrantes 122
Tabla 29. Listado de las vacunas recomendadas en el personal sanitario 123
Tabla 30. Vacunación recomendada a todo el personal sanitario 124
Tabla 31. Vacunación del personal sanitario en ciertas situaciones 125
Tabla 32. Vacunación de personas que cuidan a personas de alto riesgo o mayores 126
Tabla 33. Vacunación en personal en servicios públicos esenciales 127
Tabla 34. Vacunación en personal que aplica tatuajes o “piercing” 127
Tabla 35. Vacunación en personas con conductas de riesgo 134
Tabla 36. Realización de estudio serológico en embarazadas y recomendaciones de vacunación 139
Tabla 37. Vacunación durante el embarazo 141
Tabla 38. Vacunas recomendadas en situaciones especiales durante el embarazo 141
Tabla 39. Vacunas contraindicadas/no indicadas durante el embarazo 142

Acrónimos utilizados

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ACIP	Comité Asesor de Vacunaciones del CDC de EEUU (*Advisory Committee on Inmunization Practices*)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AgHBe	Antígeno e del VHB
AgHBs	Antígeno de superficie del VHB
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
Al	Aluminio
Anti-HBc	Anticuerpos frente al antígeno *core* del VHB
Anti-HBs	Anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
BCG	Vacuna frente a la tuberculosis (*Bacilo de Calmette y Guérin*)
CAM	Complejo de ataque de membrana
CA; CCAA	Comunidad autónoma; comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla
CDC	Centro de Prevención y Control de Enfermedades de EEUU (*Centers for Disease Control and Prevention*)
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CMBD	Conjunto mínimo básico de datos
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
CU	Colitis ulcerosa
DM	Diabetes mellitus
dTpa	Vacuna frente a difteria, tétanos y tosferina acelular con baja carga antigénica
DTPa	Vacuna frente a difteria, tétanos y tosferina acelular infantil o de alta carga
EC	Enfermedad de Crohn
ECDC	Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (*European Centre for Disease Prevention and Control*)
ECV	Enfermedad cardiovascular crónica
EEUU	Estados Unidos
EGC	Enfermedad granulomatosa crónica
EHC	Enfermedad hepática crónica
EICH	Enfermedad de injerto contra huésped
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal crónica
ELA	Esclerosis lateral amiotrófica
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*Enzyme Linked Inmunoabsorbed Assay*)
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*)
EMI	Enfermedad meningocócica invasora o invasiva
ENI	Enfermedad neumocócica invasora o invasiva
ENM	Enfermedades neuromusculares
ENT	Enfermedades no transmisibles
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	Enfermedad respiratoria crónica
FAME	Fármaco modificador de la enfermedad
FG	Filtrado glomerular
FQ	Fibrosis quística
FT	Ficha técnica
GBD	Carga global de enfermedad (*Global Burden Disease*)
HA	Hepatitis A
HB	Hepatitis B
HbAc1	Hemoglobina glicosilada
Hib	*Haemophilus influenzae* tipo b
HSH	Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
HTI	Hipergammaglobulinemia transitoria infantil
HZ	Herpes zóster
HZ/su	Vacuna frente a herpes zoster de subunidades (con glicoproteína E)
IDCG	Inmunodeficiencia combinada grave
IDP	Inmunodeficiencias primarias
IDVC	Inmunodeficiencia variable común
IFN	Interferón
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleuquina

IMC	Índice de masa corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
IRC	Insuficiencia o enfermedad renal crónica
ITS	Infección de transmisión sexual
JAK	Quinasas o cinasas Janus
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LES	Lupus eritematoso sistémico
MenACWY	Vacuna meningocócica conjugada frente a los serogrupos A, C, W e Y (tetravalente)
MenB	Vacuna meningocócica frente a serogrupo B
MenC	Vacuna meningocócica conjugada frente a serogrupo C
MSCBS	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
NN	Neumonía neumocócica
OMS	Organización Mundial de la Salud
PID	Personas que se inyectan drogas
RR	Riesgo Relativo
SI	Sistema inmune
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SN	Síndrome nefrótico
SNS	Sistema Nacional de Salud
TAR	Terapia antirretroviral
Td	Vacuna frente a tétanos y difteria
TIG	Terapia con inmunoglobulinas
TNF	Factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*)
TOS	Trasplante órgano sólido
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TV	Vacuna triple vírica (frente a sarampión, rubeola y parotiditis)
UE	Unión Europea
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VNC10	Vacuna neumocócica conjugada de 10 valencias
VNC13	Vacuna neumocócica conjugada de 13 valencias
VNP23	Vacuna neumocócica de polisacáridos de 23 valencias
VPH	Virus del Papiloma Humano
VPI	Vacuna de poliovirus inactivada
VVZ	Virus varicela zoster

Resumen ejecutivo

Este documento aborda las recomendaciones de vacunación de las personas de cualquier edad con riesgo aumentado de sufrir enfermedades inmunoprevenibles.

Para establecer las recomendaciones de vacunación se han tenido en cuenta, en primer lugar, las recomendaciones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones acordadas por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS). Se han revisado, además, los artículos de posicionamiento de la OMS, los documentos técnicos del ECDC y de otros Comités Técnicos Asesores de Vacunación de países de nuestro entorno, prestando atención particular a las recomendaciones basadas en revisiones sistemáticas con gradación de la evidencia. Adicionalmente, se han realizado revisiones de la literatura para cada uno de los apartados. Sin embargo, faltan datos sobre la eficacia o efectividad de las vacunas en ciertos grupos de riesgo en los que el riesgo de sufrir enfermedades inmunoprevenibles es importante. Generalmente esto se debe a la dificultad de reclutar a estas personas para realizar estudios o a la dificultad de medir ciertos parámetros en estos grupos de población. En estos casos se ha aconsejado la vacunación siempre y cuando se pueda prever que el beneficio esperado superará los riesgos de su administración. Por esta razón, en el documento se realizan algunas recomendaciones fuera de las indicaciones que figuran en las fichas técnicas de las vacunas, sobre todo en los casos en los que el riesgo de padecer la enfermedad es muy elevado.

Las personas con inmunodeficiencias constituyen un grupo de especial riesgo de infecciones inmunoprevenibles, por lo que se han establecido recomendaciones de vacunación en función de la causa de la inmunodeficiencia y el momento más adecuado para administrar las vacunas recomendadas. El padecimiento de enfermedades crónicas conforma grupos de riesgo cada vez más numerosos debido al aumento de la esperanza de vida y al envejecimiento general de las personas en nuestra sociedad. Se abordan las patologías más frecuentes estableciendo recomendaciones de vacunación específicas en función del riesgo que entraña su padecimiento. También, se incluyen recomendaciones de vacunación para las personas institucionalizadas, en ciertos entornos laborales y aquéllas con conductas de riesgo. Adicionalmente, se abordan las recomendaciones de vacunación en mujeres en edad fértil y durante el embarazo y el puerperio.

Al final de cada apartado se resumen las recomendaciones de vacunación en una tabla para facilitar la consulta.

Aspectos destacados de las recomendaciones de vacunación

Con respecto a las recomendaciones acordadas en el seno del CISNS y vigentes en el momento de elaboración de este documento, se han introducido algunos cambios y novedades que figuran a continuación en función de las vacunas:

Tétanos y difteria (Td): se aprovechará el contacto con los servicios sanitarios, incluyendo los de prevención de riesgos laborales, para revisar el estado de vacunación previo y en caso necesario se vacunará. Se insiste en esta revisión en determinados grupos de riesgo.

Tosferina (DTPa/dTpa):

- Trasplante de órgano sólido y en espera de trasplante
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- Cáncer/hemopatías malignas

Gripe:

- Tratamiento con eculizumab
- Fístula de líquido cefalorraquídeo

- Residentes en centros sociosanitarios
- Personal expuesto a aves y cerdos

Neumococo:

Vacunación secuencial (vacuna conjugada, VNC, más vacuna de polisacáridos, VNP23) en:

- Tratamiento con eculizumab
- Enfermedades inflamatorias crónicas en tratamiento con fármacos inmunodepresores
- Síndrome de Down

Vacunación con VNP23:

- Personas institucionalizadas

Hepatitis A:

- Infección por el VIH
- Enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico y cirrosis
- Personal esencial que se desplaza a zonas de alta endemia o con condiciones higiénico-sanitarias deficientes
- Personas en situación de prostitución

Hepatitis B:

- Residentes en centros psiquiátricos
- Personal esencial que se desplaza a zonas de alta endemia o con condiciones higiénico-sanitarias deficientes y personas con riesgo aumentado por VHB
- Síndrome de Down
- Alcoholismo crónico, hepatopatía crónica y cirrosis
- Personas en situación de prostitución

Triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis): se aprovechará el contacto con los servicios sanitarios, incluyendo los de prevención de riesgos laborales, para revisar el estado de vacunación previo y en caso necesario se vacunará.

Meningococo B:

- Déficit del sistema complemento
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos

MenACWY (dosis de recuerdo a los 5 años en GR):

- Déficit del sistema complemento, incluyendo tratamiento con eculizumab
- Asplenia anatómica o con disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes)
- Infección por el VIH
- Personal de laboratorio

Varicela: se aprovechará el contacto con los servicios sanitarios, incluyendo los de prevención de riesgos laborales, para revisar los antecedentes de enfermedad o vacunación y en caso necesario se vacunará.

Herpes zóster. Utilización de vacuna con glicoproteína E (HZ/su) en las personas adultas con las siguientes condiciones de riesgo, en cuanto esté disponible. Se determinará más adelante la pauta más adecuada y el momento idóneo de la vacunación:

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

VPH:

- Síndrome WHIM (inmunodeficiencia primaria)
- Mujeres con trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos hasta los 26 años
- Infección por el VIH:
  - Población infantil: vacunación de niños y niñas con pauta de 3 dosis
  - Población adulta: vacunación hombres y mujeres hasta los 26 años (pauta de 3 dosis)
- Hombres que tienen sexo con hombres (HSH) hasta los 26 años (pauta 3 dosis)
- Personas en situación de prostitución hasta los 26 años (pauta 3 dosis)
- Mujeres con tratamiento escisional de cérvix

Hib:

- Déficit del sistema complemento, incluyendo tratamiento con eculizumab
- Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes)

Estas recomendaciones actualizan las anteriormente realizadas en otros documentos del CISNS que tratan de vacunación en grupos de riesgo: vacunación frente a tétanos y difteria con Td[1], tosferina[2], neumococo[3], hepatitis A[4], meningococo de serogrupo B[5] y varicela[6].

Calendarios de vacunación para grupos de riesgo

La actualización de las recomendaciones de vacunación en grupos de riesgo se ha plasmado en un calendario de vacunación en menores y adolescentes con condiciones de riesgo y un calendario de vacunación en personas adultas con condiciones de riesgo, que están disponibles en el anexo 3.

Executive summary

This document updates immunization recommendations for people at increased risk of suffering vaccine preventable diseases.

In order to establish recommendations, those already approved by the Committee of Vaccines Program and Registry and the Public Health Commission of the Interterritorial Council of the National Health System (ICNHS) were taken into account in the first place. In addition, WHO position papers, ECDC technical documents and recommendations conducted by National Immunization Technical Advisory Groups of other similar countries have been reviewed, paying particular attention to those recommendations based on systematic reviews with gradation of the evidence. Additionally, specific reviews of the literature have been made for each of the subsections. However, certain risk groups lack data on the efficacy or effectiveness of vaccines, although the risk of suffering from vaccine-preventable diseases is important. Generally this is due to the difficulty of recruiting these people to carry out this type of studies, or the difficulty of measuring these parameters in this type of population groups. In these cases, vaccination has been advised as long as the expected benefit foreseen will overcome the risks of its administration. For this reason, the document makes some recommendations outside the indications of the summary of product characteristics of vaccines, especially in cases where the risk of suffering the disease is very high.

People with immunodeficiencies are a special risk group of vaccine-preventable infections and vaccination recommendations have been established according to the cause of the immunodeficiency and the most appropriate time to administer the recommended vaccines. People suffering of chronic diseases constitute risk groups which are progressively more frequent, due to the increase in the life expectancy and the general aging of people in our society. The most frequent pathologies are addressed by establishing specific vaccination recommendations according to the risk that their condition entails. Moreover, vaccination recommendations for institutionalized people, those with risk behaviors and in certain occupational environments are included. Additionally, recommendations for women of childbearing age and during pregnancy and the puerperium are updated.

A table summarizes the vaccination recommendations at the end of each subsection to facilitate consultation.

Highlights of vaccination recommendations

With respect to the recommendations agreed to within the ICNHS, in force at the time of writing this document, some changes have been introduced that are listed below:

Tetanus and diphtheria (Td): *any contact with healthcare services, including occupational health services will be used to check the previous vaccination status, and to vaccinate if necessary. This review insists on certain risk groups.*

Pertussis (DTaP / dTap):

- Solid organ transplantation and awaiting transplant
- Hematopoietic transplantation
- Cancer / malignant blood diseases

Influenza: *1 annual dose in:*

- *Treatment with eculizumab*
- *Cerebrospinal fluid fistula*
- *Residents in long-term care facilities*
- *Occupational staff exposed to birds and pigs*

Pneumococcus:

Sequential vaccination (conjugate vaccine plus polysaccharide vaccine) in:

- *Treatment with eculizumab*
- *Chronic inflammatory diseases in treatment with immunosuppressive drugs*
- *Down's Syndrome*

Vaccination with VNP23:

- *Residents in long-term care facilities*

Hepatitis A:
- *HIV infection*
- *Chronic liver disease, chronic alcoholism and cirrhosis*
- *Essential personnel traveling to high endemic areas or with poor hygienic-sanitary conditions*
- *People in a situation of prostitution*

Hepatitis B:
- *Residents in psychiatric centers*
- *Essential personnel traveling to areas of high endemic or poor hygienic-sanitary conditions and people at increased risk for HBV*
- *Down's Syndrome*
- *Chronic alcoholism, chronic liver disease and cirrhosis*
- *People in a situation of prostitution*

MMR (measles, mumps and rubella): *any contact with healthcare services, including occupational health services will be used to check the previous vaccination status, and to vaccinate if necessary.*

Meningococcus B:

- *Complement system deficiency*
- *Transplantation of hematopoietic progenitors*

MenACWY *(booster dose at 5 years of age in risk groups):*

- *Complement system deficiencies, including treatment with eculizumab*
- *Anatomical asplenia or severe splenic dysfunction (sickle cell anemia)*
- *HIV infection*
- *Laboratory staff*

Varicella: *any contact with healthcare services, including occupational health services, will be used to check the previous vaccination status or disease, and to vaccinate if necessary.*

Herpes zoster: *new vaccine with glycoprotein E (HZ/su) in adults with the following risk conditions, as soon as it is available. The most appropriate schedule and the ideal moment of vaccination will be determined later.*
- *Transplant of solid organ, pre-transplant or post-transplant*
- *Transplantation of hematopoietic progenitors*
- *HIV infection*
- *Treatment with anti-JAK drugs*

HPV:

- *WHIM syndrome (Primary immunodeficiency)*
- *Women solid organ transplantation and hematopoietic transplantation up to age 26*
- *HIV infection:*
    - *Children: both girls and boys with a 3-dose schedule*
    - *Adults: men and women up to age 26 (3 dose schedule)*
- *Men who have sex with men (MSM) up to age 26 (3 dose schedule)*
- *People in situation of prostitution up to the age of 26 (3 dose schedule)*
- *Women with excisional treatment of the cervix*

Hib:

- *Complement system deficiency, including treatment with eculizumab*
- *Anatomical asplenia or severe splenic dysfunction (sickle cell anemia)*

These recommendations update those previously made in other ICNHS documents dealing with immunization in risk groups: against tetanus and diphtheria with Td, pertussis, pneumococcus, hepatitis A, meningococcal serogroup B and varicella.

Immunization schedules for risk groups

The update of vaccination recommendations for risk groups are reflected in an immunization schedule for children and adolescents with risk conditions and an immunization schedule for adults with risk conditions. Both immunisation schedules are available in Annex 3.

*Bibliografía Resumen ejecutivo (*References Executive summary*)*

[1] Grupo de trabajo recomendaciones Td 2017 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de vacunas Td. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, marzo 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2017.pdf [consultado 17 septiembre 2017].

[2] Grupo de Trabajo Tosferina 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/TosFerina.pdf [consultado el 4 de septiembre de 2017].

[3] 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, mayo 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Grupos riesgo.pdf [consultado el 30 de marzo de 2017].

[4] Grupo de trabajo hepatitis A en grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, abril 2017. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_HepatitisA.pdf [consultado el 31 de agosto de 2017].

[5] Grupo de Trabajo Uso de 4CMenB en situaciones especiales de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y Ponencia de Vigilancia Epidemiológica. Recomendaciones de utilización de la vacunas frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, abril 2014. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB_situacEspeciales.pdf [consultado el 20 de abril de 2017].

[6] Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión de las recomendaciones de vacunación frente a varicela en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, mayo 2015. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_Varicela_Gruposriesgo.pdf [consultado el 31 de agosto de 2017].

Introducción

En el año 2004, desde la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones (en adelante, Ponencia) se elaboraron las recomendaciones de vacunación en población adulta[7], incluyendo la vacunación en algunos grupos de riesgo, como personas con inmunodeficiencias, personas con infección por el VIH, inmigrantes, viajeros y vacunación en el entorno laboral. Además, estas recomendaciones se han ido actualizando en las diversas revisiones realizadas desde entonces[8]. Generalmente, desde la Ponencia se ha trabajado partiendo de las vacunas disponibles para elaborar sus recomendaciones de utilización sistemática y/o en determinados grupos de riesgo.

Algunas enfermedades o situaciones médicas pueden incrementar el riesgo de sufrir enfermedades inmunoprevenibles, por lo que las personas que las padecen deben vacunarse de forma prioritaria. Además, estas personas pueden requerir vacunas adicionales a las administradas de forma sistemática a la población general o puede ser necesaria la administración de un número de dosis mayor para mantener la protección a largo plazo. Del mismo modo, ciertas situaciones laborales o hábitos pueden requerir recomendaciones específicas de vacunación.

Este documento recoge una actualización de las recomendaciones de vacunación en grupos de riesgo. Como en ocasiones anteriores, las recomendaciones elaboradas en el seno del CISNS se realizan teniendo en cuenta las vacunas disponibles o próximas a su autorización y las indicaciones que figuran o figurarán en la ficha técnica de las mismas. Alguna de las recomendaciones que figuran en este documento están fuera de las indicaciones de las fichas técnicas, como es el caso de recomendación de utilización de una vacuna frente a herpes zóster en determinadas patologías inmunosupresoras, y se han elaborado teniendo en cuenta el importante riesgo que supone la enfermedad para las personas con ciertas patologías y el potencial beneficio que proporcionará la vacuna todavía no disponible (en el caso concreto de la vacuna frente a herpes zoster) o de las pautas recomendadas. En el trabajo realizado desde la Ponencia para la elaboración de las recomendaciones de vacunación, no se han tenido en cuenta criterios de priorización económica, sino exclusivamente criterios técnicos y científicos.

Con la intención de simplificar, a lo largo del documento se utilizan términos como “calendario” o “vacunas de calendario”, refiriéndose a vacunas recomendadas en el calendario común de vacunación infantil del CISNS, que incluye las vacunas recomendadas en función de la edad desde el nacimiento hasta los 14 años de edad. También se denomina “vacunas inactivadas” para referirse a las vacunas que no son vivas atenuadas, incluyendo bajo esta denominación a vacunas frente a la gripe (tanto de virus fraccionados como de antígenos de superficie), de toxoides (tosferina, tétanos), de polisacáridos conjugados (meningococo o neumococo), de antígenos producidos mediante tecnología de recombinación del ADN (hepatitis B), etc.

Este documento técnico está dirigido a profesionales sanitarios y de salud pública con responsabilidades de ejecución y de gestión de las estrategias de vacunación.

Metodología

Para la elaboración de las recomendaciones, se ha partido de las recomendaciones aprobadas en el seno del Consejo Interterritorial del SNS (CISNS)[9], actualizándolas cuando se ha considerado oportuno, en base a la evidencia científica o en función del riesgo de cada grupo poblacional. En algunas ocasiones se realizan recomendaciones de vacunación que no figuran en las fichas técnicas de las vacunas, pero solo cuando el riesgo es elevado y hay experiencia previa de utilización con buenos resultados. Además de realizar las búsquedas bibliográficas oportunas, se han consultado guías, manuales, recomendaciones y documentos de posición de organismos considerados de referencia, así

como las recomendaciones de vacunación en algunos países de nuestro entorno y de sus comités asesores de vacunación, fundamentalmente los que figuran a continuación:

- Organización Mundial de la Salud (OMS) y recomendaciones del Comité Asesor de Vacunación (*Strategic Advisory Group of Experts on immunization,* SAGE).
- Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC).
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EEUU (CDC) y recomendaciones del Comité Asesor de Vacunaciones (*Advisory Committee on Immunization Practices,* ACIP).
- Agencia de Salud Pública de Canadá (PHAC) y recomendaciones del Comité Asesor de Vacunaciones (*National Advisory Committee on Immunization,* NACI).
- Ministerio de Sanidad de Inglaterra (*Secretary of State for Health for England*) y recomendaciones del Comité Asesor de Vacunaciones (*Joint Committee on Vaccination and Immunisation,* JCVI).
- Consejo de Salud Pública de Francia (*Haut Conseil de la Santé Publique* –HCSP–) y recomendaciones del Comité Asesor de Vacunaciones (*Comité Technique des Vaccinations*).
- Ministerio Australiano de Sanidad (*Australian Government Department of Health and Ageing, Office of Health Protection*).
- Autoridad Danesa de Salud y Medicinas (*Statens Serum Institut*)
- Oficina Federal de Salud Pública de Suiza (*Office fédéral de la sante publique OFSP et Commission fédérale pour les vaccinations*)

En el anexo 1 se muestran las vacunas disponibles en España y las pautas posibles de administración según figuran en las fichas técnicas.

Finalmente, se ha elaborado un calendario de vacunación para menores y adolescentes con condiciones de riesgo y otro para personas adultas con condiciones de riesgo. Ambos calendarios figuran en el anexo 3.

Bibliografía introducción y metodología

[7] Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, septiembre 2004. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf [consultado el 10 de octubre de 2017].

[8] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Documentos técnicos. Programas de Vacunación. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/recoVacunasEspana.htm [consultado el 4 de septiembre de 2017].

[9] Documentos técnicos. Programas de vacunación. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/recoVacunasEspana.htm [consultado el 4 de octubre de 2017].

I- Vacunación en grupos de riesgo

1. INMUNODEFICIENCIAS

1.1. Introducción y generalidades de vacunación

Luis Carlos Urbiztondo Perdices y Eva Borràs López

La alteración de la inmunocompetencia puede deberse a inmunodeficiencias primarias o secundarias a una enfermedad subyacente y/o a estar recibiendo un tratamiento inmunosupresor. Estas personas tienen un riesgo más elevado de sufrir infecciones graves, algunas de ellas prevenibles mediante vacunación. La aplicación de inmunoprofilaxis activa o pasiva o quimioprofilaxis, así como un buen cumplimiento del calendario de vacunaciones sistemáticas y de las vacunas indicadas según la patología de base, es fundamental en estas personas[1].

Las personas immunocomprometidas son una población heterogénea, ya que varían tanto en el grado de inmunosupresión como en la susceptibilidad a la infección. Tanto la seguridad como la efectividad de las vacunas en este grupo de población dependen de la naturaleza y del grado de inmunosupresión[2]. Además, en una persona concreta el grado de inmunosupresión puede variar con el tiempo, lo que requiere un abordaje dinámico. En la vacunación de personas con inmunodeficiencias hay dos factores fundamentales a tener en cuenta: la tolerancia y seguridad de las vacunas y la respuesta inmune inducida por la vacuna.

En la tabla 1 se clasifican las inmunodeficiencias primarias y secundarias según el grado de inmunosupresión en dos grupos, de alto y de bajo nivel, según los criterios de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, que pueden ser de utilidad para el personal sanitario[3].

Dada la heterogeneidad de las personas con inmunodeficiencias y la variabilidad de los tratamientos y la evolución clínica, es aconsejable valorar la vacunación de manera individualizada y elegir el momento más adecuado para vacunar, a ser posible de forma precoz, inmediatamente después de hacer el diagnóstico o antes de que la enfermedad progrese (por ejemplo, en infección por VIH o insuficiencia renal crónica). Este momento es muy importante, ya que la respuesta es mejor si las vacunas se administran cuando la inmunidad está más conservada.

En pacientes que deben iniciar tratamiento inmunosupresor, siempre que sea posible, deben administrarse las vacunas indicadas antes de iniciar la terapia:

- Las vacunas atenuadas deben administrarse al menos un mes antes del inicio del tratamiento[3]. Una vez establecida la inmunosupresión, las vacunas atenuadas están, en general, contraindicadas. En general, no se recomienda su administración hasta haber pasado al menos 3 meses desde el cese del tratamiento inmunosupresor (un mes en el caso de corticoides) o mayor y (al menos 6 meses después de la terapia con anticuerpos anti-células B)[1]. (Ver apartado 1.3.1. Tratamiento con inmunosupresores).
- Las vacunas inactivadas son seguras en las personas con inmunodeficiencias"[4,5]. Con determinados fármacos (p.e. rituximab) es necesario un intervalo de tiempo tras su administración para conseguir una efectividad adecuada de las vacunas administradas. (Ver apartado 1.3.1. Tratamiento con inmunosupresores).

  En personas con inmunodeficiencias que presenten una posible exposición al virus de la rabia se recomienda: tener un cuidado especial en el lavado de la herida y administrar una pauta completa de vacunación con 5 dosis (0, 3, 7, 14 y 21-28 días) así como de inmunoglobulina antirrábica en todos los casos, incluso aunque se haya vacunado previamente[6]. Siempre que sea posible, se realizará serología (anticuerpos neutralizantes) a

las 2-4 semanas tras la finalización de la serie para valorar la necesidad de administrar una dosis adicional de vacuna[7].

Tabla 1. *Inmunodeficiencias según el grado de inmunosupresión*

Inmunosupresión de alto nivel
• Inmunodeficiencia primaria combinada de linfocitos B y T (por ejemplo, inmunodeficiencia combinada grave) • Quimioterapia oncológica • Recepción de agentes quimioterápicos (p.e. ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato) y combinaciones de fármacos inmunosupresores para enfermedades reumatológicas • Infección por VIH y recuento de linfocitos T-CD4 <200 células/mm^3 en personas ≥14 años o un porcentaje de linfocitos T-CD4 <15% en personas de 1 a 13 años de edad • Terapia diaria de corticoides a una dosis de 20 mg (o ≥2 mg/kg/día en pacientes <10 kg de peso) de prednisona o equivalente, durante ≥14 días • Terapia con determinados inmunomoduladores biológicos, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa -TNF-α- (por ejemplo, adalimumab, certolizumab, infliximab, etanercept y golimumab), anticuerpos monoclonales antilinfocitos B (por ejemplo, rituximab) o anticuerpos monoclonales antilinfocitos T (por ejemplo, alemtuzumab) • Durante los 2 primeros meses posteriores al trasplante de un órgano sólido • Dentro de los 2 primeros meses posteriores a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Frecuentemente, las personas receptoras de TPH pueden tener alto grado de inmunosupresión durante un período mucho más prolongado, dependiendo del tipo de trasplante (el tiempo es mayor en el caso de alotrasplantes), el tipo de donante y el origen de las células madre y las complicaciones posteriores al trasplante, como enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) y su tratamiento
Inmunosupresión de bajo nivel
• Infección con VIH sin síntomas y un recuento de linfocitos T-CD4 ≥200 células/mm^3 en personas ≥14 años, o un porcentaje de linfocitos T-CD4 ≥15% en personas de 1 a 13 años de edad • Recepción durante ≥14 días de una dosis diaria inferior de corticoides sistémicos que la que ocasiona inmunosupresión de alto nivel, o quienes reciben terapia de corticoides a días alternos • Recepción de metotrexato a dosis de ≤0,4 mg/kg/semana, azatioprina a dosis de ≤3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina a dosis de ≤1,5 mg/kg/día

Fuente: Adaptado de *2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host*

Las personas vacunadas durante las 2 semanas anteriores al inicio del tratamiento inmunosupresor o durante el propio tratamiento, deben considerarse como posibles no respondedores. Por este motivo, se podría valorar si repetir estas vacunaciones o realizar serología específica[8].

Asimismo, la vacunación debe complementarse con otras estrategias de prevención, como la vacunación de los convivientes y del personal sanitario que los atiende.

1.2. Deficiencias inmunitarias primarias/congénitas

Inmunodeficiencias primarias - José Miguel Armona Aquerreta
Defectos del sistema complemento - Saúl Barreales Soto, Luis Carlos Urbiztondo Perdices y Eva Borràs López

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) comprenden un conjunto muy heterogéneo de síndromes habitualmente causados por mutaciones genéticas diversas, muchas de las cuales son hereditarias. El rasgo que las define es la ausencia o deficiencia en alguno de los componentes del sistema inmune (SI) innato o adaptativo.

Aunque las manifestaciones clínicas de las IDP suelen ser precoces, algunas formas son de aparición tardía, como las agammaglobulinemias ligadas al cromosoma X diagnosticadas en personas adultas y ciertas variedades de inmunodeficiencia combinada grave, como la deficiencia de adenosina-deaminasa, que se ha descrito en pacientes cuya sintomatología comenzó después de los 20 años de edad[9,10].

Las IDP son habitualmente hereditarias, congénitas y de origen genético[11] y su incidencia oscila entre 1/10.000 y 1/100.000 de los nacidos vivos, exceptuando la deficiencia aislada de la inmunoglobulina A (IgA), que se sitúa entre 1/200 y 1/1.000. Estudios realizados en EEUU muestran que la prevalencia de las IDP podría llegar a 1 caso por 1.200 habitantes, siendo la inmunodeficiencia variable común (IDVC) el diagnóstico más frecuente, después del déficit de IgA[12]. En el Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias, las alteraciones más frecuentes en 2001 fueron la deficiencia de IgA e IDVC, seguidas de inmunodeficiencia combinada grave y defectos de predominio de linfocitos T, deficiencias de complemento, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y la enfermedad granulomatosa crónica[13].

A. Inmunodeficiencias congénitas transitorias

El SI cambia o evoluciona con la edad del individuo. En el SI inmaduro del recién nacido la respuesta a los antígenos polisacáridos está reducida, aunque la respuesta a los antígenos proteicos está intacta. Los anticuerpos IgG procedentes de la madre pueden persistir durante semanas o algunos meses en el lactante, coincidiendo con la maduración gradual de los linfocitos B a células plasmáticas capaces de sintetizar inmunoglobulinas propias. Mientras esta maduración tiene lugar se produce una hipogammaglobulinemia fisiológica, con niveles de IgG <400 mg/dl, entre los 3 y los 6 meses de edad aproximadamente.

Ciertas enfermedades del neonato o de la madre (tratamiento con inmunomoduladores o inmunoglobulinas biológicas que atraviesan la barrera placentaria durante el embarazo) pueden cursar o dar lugar a cuadros de inmunodeficiencia transitoria[14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24]. Se recomienda no administrar ninguna vacuna viva en estos lactantes hasta al menos los seis primeros meses de vida (incluyendo vacuna frente a rotavirus).

Una adecuada vacunación de la mujer en la edad fértil con las vacunas recomendadas es la mejor manera de proteger al recién nacido, maximizando el beneficio proporcionado por el paso transplacentario de IgG materna.

B. Inmunodeficiencias primarias (IDP) humorales, celulares y combinadas

Las IDP se clasifican de acuerdo con su gravedad y la parte del SI predominantemente afectada. Dependiendo del sustrato genético de la IDP y del compartimento afectado, las manifestaciones clínicas y su gravedad suelen ser diferentes.

La consecuencia principal de las inmunodeficiencias es el aumento de la susceptibilidad a las infecciones, potencialmente más graves y con mayor riesgo de diseminación que en la población

inmunocompetente. Las infecciones tienden a repetirse, dañando gravemente los órganos, reduciendo la calidad de vida y en muchos casos acortándola. Las personas con IDP presentan respuestas a las vacunas menos robustas y de duración más corta, existiendo además el riesgo de que se produzca una infección diseminada cuando se administran vacunas de microorganismos vivos[25].

- Inmunodeficiencias primarias humorales o deficiencias de células B. La producción de anticuerpos está deteriorada debido a defectos moleculares intrínsecos de las células B o a defectos que comprometen la colaboración entre las células B y T[26]. La inmunidad celular puede estar intacta. Se presentan infecciones persistentes, a menudo graves, del tracto respiratorio superior e inferior por bacterias capsuladas y virus[27,28]. En la infancia se producen otitis medias recurrentes, sinusitis y neumonía. Lo mismo ocurre con las personas adultas, aunque la otitis media es menos común. Con frecuencia estas personas, tanto en la infancia como en la edad adulta, presentan diarrea crónica[29]. La deficiencia de anticuerpos está inicialmente enmascarada por la IgG transplacentaria y el lactante no desarrolla hipogammaglobulinemia hasta después del tercer mes de vida.

  La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, la deficiencia selectiva de IgA y otras, pueden no ser identificadas en el período perinatal, ya que las células B pueden estar presentes y el inicio de la enfermedad se retrasa por la presencia de IgG materna y una inmunidad celular intacta.

- Inmunodeficiencias graves de células T. En estas IDP falta la actividad *helper* de los T-CD4 sobre los linfocitos B, dando lugar a las inmunodeficiencias combinadas graves. Los casos más graves se detectan en la infancia temprana por el déficit en la inmunidad celular.

  Las IDP celulares dan lugar a infecciones recurrentes por microorganismos intracelulares, como micobacterias, virus (varicela, citomegalovirus), hongos (*Pneumocystis jirovecii*, *Candida, Aspergillus spp*) y protozoos (*Toxoplama, Leishmania* y otros). Se produce anergia cutánea y las vacunas de microorganismos vivos atenuados, como por ejemplo varicela, pueden llegar a causar infecciones graves[30,31]. Son frecuentes la diarrea, la malnutrición y retraso del crecimiento.

  Las formas más leves de la inmunodeficiencia combinada pueden tener una presentación similar a las inmunodeficiencias humorales primarias.

C. Defectos de la inmunidad innata

Ver más adelante, apartado 1.2.2.4.

D. Defectos del sistema complemento

Aunque el complemento es parte de la inmunidad innata, los defectos de este sistema se presentan aparte por sus peculiaridades diferentes. Ver más adelante, apartado 1.2.2.5.

1.2.1. Recomendaciones generales de vacunación en las IDP, excluyendo asplenia y déficits del sistema complemento

La indicación o contraindicación de determinadas vacunas dependerá del tipo y grado de la inmunodeficiencia (Tabla 4).

- **Vacunas de microorganismos vivos**

  Las vacunas de bacterias y virus vivos atenuados están contraindicadas en IDP graves tanto humorales como combinadas[32]. Las de bacterias vivas están contraindicadas en los déficits fagocíticos y en otras deficiencias de la inmunidad innata.

  En algunas formas menos graves de IDP, humorales o combinadas parciales, pueden administrarse vacunas como la triple vírica (TV) y varicela, siempre teniendo en cuenta que estas personas pueden estar en tratamiento con inmunoglobulinas (TIG) y su efectividad puede ser menor[33,34,35,36].

  Cuando se administran inmunoglobulinas (o productos sanguíneos que las contengan) en los 14 días siguientes a la administración de triple vírica debe administrarse de nuevo la vacuna transcurrido el tiempo recomendado que variará según el producto administrado[37]. Si se administran TIG o productos sanguíneos en primer lugar, entonces es necesario esperar entre 3 y 11 meses según la dosis administrada, para administrar vacunas vivas[36,37]. La aparición de reacciones adversas tras la administración de vacunas atenuadas puede ser el primer indicio de la IDP. En determinadas situaciones la vacunación con TV y varicela conlleva más beneficio que riesgo, por lo que estarían recomendadas.

  Las vacunas se administran a las edades establecidas en el calendario y siempre a criterio facultativo.

- **Vacunas inactivadas**

  Las vacunas inactivadas tienen los mismos riesgos para una persona con IDP que para las personas inmunocompetentes y pueden administrarse en las IDP cuando existe un beneficio posible, aunque en muchos casos la respuesta humoral sea deficiente o, en los casos más graves (IgG <150 mg/dl), incluso nula[38,39].

  Las vacunas inactivadas incluidas en el calendario infantil pueden servir para evaluar la capacidad de respuesta humoral de las personas con IDP y la indicación de TIG. Una vez iniciada la TIG no se evaluará la respuesta inmune a las vacunas por la dificultad de diferenciar los anticuerpos propios de los exógenos.

  A continuación se resaltan algunos aspectos a tener en cuenta en la vacunación de estas personas.

  - <u>Neumococo</u>: vacunación secuencial con la vacuna neumocócica conjugada (VNC) y polisacárida de 23 valencias (VNP23). La VNC13 se puede administrar a partir de las 6 semanas de vida. La VNC10 se puede administrar a partir de las 6 semanas y hasta los 5 años de edad.

    La vacuna conjugada se administrará con pauta 3+1 si comienza antes de los 6 meses de vida. Si se inicia entre 1 y 6 años de edad, se administrarán dos dosis separadas por 8 semanas y a partir de los 6 años se administra una sola dosis de VNC13. A partir de los 2 años de edad se administrará además una dosis de vacuna polisacárida (VNP23), separada 12 meses (mínimo de 8 semanas) de la última dosis de VNC13. Se recomienda una dosis de recuerdo de VNP23 al menos a los 5 años de la primera[40].

- *H. influenzae* tipo b (Hib). En personas >5 años se administrará una dosis independientemente de que se haya vacunado con anterioridad[41].
- Meningococo. La vacuna conjugada frente a meningococo C se administrará siguiendo la pauta del calendario de vacunación. En mayores de 12 meses de edad que no se hayan vacunado se administra una dosis y otra de recuerdo a los 12 años de edad. Después de esta edad solo se administra una dosis[42].
- Gripe. Vacunación anual con vacuna inactivada, especialmente en las IDP humorales, incluso cuando reciben TIG. En menores de 6 meses a 9 años se recomiendan dos dosis, separadas por un intervalo mínimo de 4 semanas, la primera vez que la reciban[43].
- Hepatitis B. Se recomienda la pauta completa con tres dosis (0, 1 y 6 meses). Se valorará la realización de serología en función del riesgo[44].
- Rabia. utilización como profilaxis post-exposición descrita anteriormente.
- VPH. Se recomienda la administración cuando corresponde según calendario de vacunación, con pauta de 3 dosis.

- **Vacunación de personas que conviven con otras inmunodeprimidas.**

  Las personas inmunocompetentes que conviven con otras que padecen inmunodepresión pueden recibir vacunas inactivadas con total seguridad, recomendándose la vacunación anual frente a gripe con una dosis de vacuna inactivada. Recibirán también las vacunas atenuadas triple vírica y varicela en caso de ser susceptibles[45].

  Si aparece exantema tras la vacunación de varicela se debe evitar el contacto con las personas enfermas para evitar la transmisión del virus hasta que las lesiones tengan costra o el exantema haya desaparecido. Si un inmunocomprometido ha tenido contacto con una persona vacunada que desarrolla exantema postvacunal no precisa gammaglobulina antivaricela porque el riesgo de infección es muy bajo; no obstante, si desarrolla síntomas de varicela puede ser tratado con aciclovir.

  Cuando hay antecedentes de un hijo previamente afectado por una IDP deben tomarse medidas de protección antes de un nuevo nacimiento. Las madres deben actualizar su calendario antes del embarazo y durante el mismo deben recibir vacunación frente a gripe y dTpa (ver apartado sobre vacunación en embarazadas). No se recomienda la vacunación frente a rotavirus en los lactantes en España. En caso de vacunación de los lactantes que conviven con personas inmunodeprimidas, se deben extremar las medidas higiénicas durante 7-10 días y hasta 4 semanas si es contacto de una persona muy inmunodeprimida. Tras el manejo de los pañales del lactante que se ha vacunado se realizará un estricto lavado de manos.

1.2.2. Recomendaciones específicas por tipo de IDP

En las tablas 2 y 4 se resumen las recomendaciones de vacunación para cada tipo de enfermedad, clasificada como figura a continuación.

1.2.2.1. HUMORALES GRAVES

La respuesta inmune humoral se encuentra muy afectada y casi todas las personas con estas patologías deben recibir TIG.. Las vacunas inactivadas se pueden administrar antes de la TIG como parte de la valoración de la respuesta inmune, aunque su efectividad puede ser dudosa, sobre todo

cuando depende exclusivamente de la respuesta humoral (por ejemplo, en vacunas de polisacáridos no conjugadas).

La vacuna antigripal inactivada es beneficiosa en pacientes tratados con TIG y pueden estimular la inmunidad celular en cierta medida. Las vacunas conjugadas, como la antineumocócica, pueden ser beneficiosas en los casos en que se demuestre alguna respuesta humoral[46,47]. Las vacunas vivas están contraindicadas, ya que la gravedad de la disfunción humoral supone riesgo de infección diseminada por el microorganismo contenido en la vacuna (tablas 2 y 4).

En esta categoría figuran las siguientes enfermedades:

- **Agammaglobulinemia.** La susceptibilidad a infecciones se detecta en el primer año de vida y el diagnóstico se hace antes de los 2 años de vida. El tratamiento fundamental es la TIG[48,49].
- **Inmunodeficiencia variable común (IDVC).** Es la forma más frecuente de deficiencia grave de anticuerpos en la infancia pero se diagnostica con más frecuencia en la edad adulta joven[50]. El recuento de células B es típicamente normal, pero puede estar disminuido el número de células T-CD4. La respuesta a las vacunaciones es nula o muy escasa[51,52]. La TIG de por vida es el tratamiento fundamental de la IDVC.
- **Síndrome de hiperinmunoglobulinemia IgM (hiper-IgM).** Grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por niveles incrementados de IgM sérica, asociados con deficiencia de IgG, IgA e IgE[53,54]. En pacientes con mutaciones en enzimas de activación del cambio de isotipos (AID y UNG) se afecta la función de las células B y sufren una IDP fundamentalmente humoral[55], desarrollando infecciones bacterianas sinopulmonares recurrentes pero no infecciones oportunistas, que sí aparecen en las formas de síndrome hiper-IgM relacionadas con alteraciones en la molécula CD40 y el ligando de CD40. Debido a la gravedad del déficit de IgG el único tratamiento efectivo es la TIG y la profilaxis antibiótica.

1.2.2.2. HUMORALES PARCIALES

La respuesta de anticuerpos a las vacunas puede estar reducida aunque retienen alguna respuesta protectora, por lo que pueden utilizarse vacunas con microorganismos vivos e inactivados, con pocas excepciones. La respuesta a las vacunas polisacáridas es deficiente, pero las vacunas conjugadas son inmunógenas y deben administrarse[56].

En esta categoría se engloban las siguientes enfermedades:

- **Deficiencia específica de anticuerpos (DEA).** Se caracteriza por una respuesta humoral deficiente frente a antígenos polisacáridos, con respuestas normales a antígenos proteicos, niveles séricos normales de inmunoglobulinas y concentraciones normales de subclases IgG[57,58].
- **Deficiencia de subclases de IgG**. Por fallo en la diferenciación terminal de las células B se produce un déficit relativo de una o más subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4), con concentración normal o casi normal de IgG total. Los niveles de subclases de IgG pueden normalizarse en el 30 a 40% a los 6 años de edad, por lo que es necesario monitorizar los niveles de IgG[59,60]. La TIG se reserva para pacientes con deficiencias graves de IgG2 e IgG4[61].
- **Deficiencia selectiva de IgA.** Se caracteriza por niveles séricos de IgA disminuidos con cifras normales de IgG e IgM, en ausencia de cualquier otro trastorno de inmunodeficiencia. El diagnóstico sólo debe hacerse después de los cuatro años de edad, ya que los niveles de anticuerpos en los menores más pequeños pueden estar por debajo de la normalidad en ausencia de disfunción inmune[62]. Es asintomática en la mayor parte de los casos[63].

- **Hipogammaglobulinemia transitoria infantil (HTI).** Síndrome con retraso en el inicio de la síntesis de inmunoglobulinas, que hace que la hipogammaglobulinemia fisiológica infantil se prolongue más de lo esperable. Se define por cifras bajas de IgG, que pueden acompañarse por niveles disminuidos de IgA y/o IgM, con recuento y función de células B normales[64,65,66].

1.2.2.3. DEFICIENCIAS DE CÉLULAS T Y COMBINADAS

Engloban múltiples trastornos en los que se producen alteraciones en el desarrollo y función de los linfocitos T. Debido a una deficiente señalización por parte de los linfocitos T-CD4, además de estar comprometida la inmunidad celular dependiente de los linfocitos T, también se altera la función de las células B.

En los **casos graves,** en los que el defecto es completo:

- Están contraindicadas todas las vacunas de microorganismos vivos: fiebre amarilla, rotavirus, TV, varicela y herpes-zóster, BCG y tifoidea oral.
- No se recomiendan las vacunas inactivadas porque, aunque no producen daño, tampoco ofrecen beneficios'.

En los **casos menos graves,** en los que los defectos son parciales:

- Las vacunas vivas atenuadas están en general contraindicadas. La TV y varicela están recomendadas únicamente en el síndrome de DiGeorge parcial con un número de linfocitos T-CD4 ≥500 células/ml, T-CD8 ≥200 células/ml y respuesta normal a mitógenos, porque el beneficio esperado supera el riesgo, pero no se recomienda la vacuna combinada frente a sarampión, rubeola, parotiditis y varicela, ya que no ha sido estudiada en personas que padecen inmunodepresión''. El resto de vacunas con microorganismos vivos están contraindicadas.
- Se recomienda la administración de vacunas inactivadas de calendario, además de la vacuna inactivada frente a gripe anual, frente a meningococo de serogrupo C y frente a neumococo secuencial (VNC+VNP23). La vacuna antirrábica debe utilizarse si está indicada y la antitifoidea puede utilizarse si existe la indicación.

En las tablas 2 y 4 se recogen las recomendaciones específicas de las enfermedades que figuran a continuación:

- **Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG).** Comprende un grupo heterogéneo de trastornos ocasionados por deficiencias en el desarrollo y la función de las células T y B (inmunidad celular y humoral)[67]. Se han descrito más de 30 tipos diferentes de IDCG[68,69]. Todas las personas con esta inmunodeficiencia deben recibir TIG[70,71].
- **Síndrome de DiGeorge.** La mayoría de las personas con este síndrome tienen déficits leves en el número de células T y no son clínicamente inmunodeficientes[72]. Aproximadamente el 1% de los casos se comporta como una inmunodeficiencia combinada grave (IDCG).
- **Ataxia telangiectasia (AT).** Los menores homocigotos sufren ataxia cerebelosa progresiva y una deficiencia inmunológica que afecta a la inmunidad celular y humoral en el 70% de los casos. Hay ausencia o marcada reducción de IgA, IgG2 y otras subclases de IgG e incapacidad para producir anticuerpos contra antígenos polisacáridos[73,74]. Con frecuencia se manifiesta en forma de infecciones recurrentes de senos paranasales y pulmonares[75].
- **Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA).** Las personas con este síndrome presentan niveles normales de células B e IgG. Las respuestas humorales a los antígenos polisacáridos están disminuidas[76]. Puede haber linfopenia T y defectos en la inmunidad innata que afectan a las células *natural killer* (NK). La frecuencia de infecciones aumenta con la edad, especialmente

infecciones bacterianas sinopulmonares recurrentes por neumococo y *Haemophilus* e infecciones invasivas por bacterias capsuladas[77].

- **Síndrome de hiperinmunoglobulinemia IgM: ligado al cromosoma X (deficiencia del ligando de CD40) y autosómico recesivo (deficiencia de CD40).** Se caracteriza por déficit de anticuerpos y deterioro de la capacidad de las células T para activar monocitos y células dendríticas. La respuesta específica a antígenos vacunales es deficiente debido a la incapacidad de cambiar isotipos desde IgM a IgG, IgA e IgE[78]. Hay un riesgo elevado de infecciones respiratorias por bacterias capsuladas e infecciones diseminadas por enterovirus. El TIG es fundamental en las personas que padecen este síndrome, junto a la profilaxis antibiótica[79,80].

1.2.2.4. DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INNATA

El SI innato protege al huésped durante el tiempo que transcurre entre la exposición al microorganismo y la respuesta adaptativa inicial y produce señales estimuladoras esenciales para la activación del SI adaptativo[81]. Ciertos defectos del sistema inmune innato pueden dar lugar a IDP combinadas. Los más conocidos son los defectos de la fagocitosis y los déficits del sistema complemento, aunque existen un gran número de deficiencias que comprometen diferentes fases de la activación de los fagocitos y la liberación de citoquinas[82]. Algunas de ellas son la Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)[83,84,85,86], el síndrome WHIM (*Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, Myelokathexis*)[87,88], los síndromes de deficiencia de adhesión leucocitaria I y II[80,89,90] (defectos de las vías de señalización de los TLR -*Toll-like receptors*-[91]: dos tipos fundamentales, 1) el déficit autosómico recesivo de IRAK-4 y 2) las mutaciones de NEMO, Modulador Esencial del Factor Nuclear Kappa B - NF-κB, y de IκBα, Inhibidor del NF-κB[92]) y la susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias (SMEM)[93,94,95,96,97].

Aunque el sistema complemento pertenece a la inmunidad innata, sus alteraciones se exponen por separado dadas sus peculiaridades características (ver apartado 1.2.2.5. Déficits del sistema complemento).

En las tablas 2 y 4 se recogen las vacunas indicadas y contraindicadas en estas enfermedades.

Tabla 2. *Resumen vacunas indicadas en IDP (excepto déficit sistema complemento)*

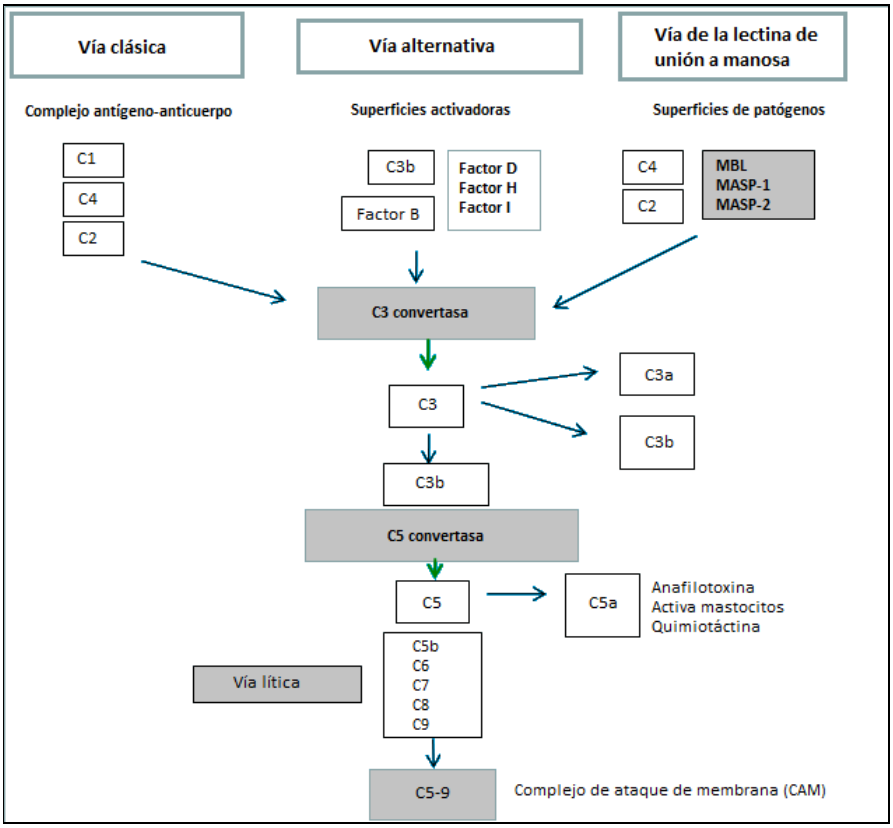
	DTPa	VPI	Hib	HB	VPH	Gripe*	Neumococo**	Meningococo	TV/Varicela
Tipo de IDP									
Humorales graves (agammaglobulinemia, inmunodeficiencia variable común, sd hiper-IgM)	SÍ[1]	SÍ[1]	SÍ[1]	SÍ[1]	SÍ[1]	SÍ[1]	SÍ[1]	SÍ[1]	NO
Humorales parciales (deficiencia selectiva de IgA, deficiencia subclases IgG, deficiencias de anticuerpos específicos)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Inmunodeficiencia combinada grave	NO[2]	NO[2]	SÍ[3]	NO[2]	NO[2]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	NO
Otras inmunodeficiencias combinadas	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ	SÍ	SÍ	NO[4]
Defectos congénitos de los fagocitos (enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de adhesión leucocitaria)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ[5]
Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	NO
Enfermedad de la candidiasis mucocutánea crónica	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	NO
Deficiencias de los receptores "Toll-like"	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	NO
Deficiencias de la vía de la IL12/INF-gamma	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	SÍ[3]	NO
Síndromes de IDP									
Síndrome Di George completo	NO	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO
Síndrome Di George parcial	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ[6]
Ataxia telangiectasia	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO
Síndrome de Wiscott-Aldrich	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO

[1] Se pueden administrar si está indicado: el sistema inmune puede estar alterado y puede haber una respuesta dudosa si depende únicamente de la respuesta humoral.
[2] No recomendada: estas vacunas son seguras pero probablemente poco efectivas.
[3] Se pueden administrar, aunque la respuesta a esta vacuna podría ser escasa.
[4] Generalmente contraindicadas. Puede considerarse su administración según el grado de funcionamiento del sistema inmune.
[5] No recomendado en deficiencia de adhesión leucocitaria y síndrome de Chediak-Higashi.
[6] Se puede administrar si CD4≥500 céls/microlitro, CD8≥200 céls/microlitro y la respuesta normal de mitógenos de linfocitos T.
Vacunas frente a gripe: *inactivadas.*
****Vacunas frente a neumococo:*** *1 dosis de VNC13 seguida de 1 dosis de VNP23 con intervalo recomendado de 12 meses (mínimo 8 semanas) después deVNC13 y una dosis de refuerzo 5 años después.*
Fuente: *adaptado de Martire et al 2018*

1.2.2.5. DÉFICITS DEL SISTEMA COMPLEMENTO

El sistema complemento es uno de los mecanismos principales mediante los cuales el reconocimiento de los patógenos se convierte en una respuesta efectiva contra la infección[98]. Forma parte de la inmunidad innata y actúa como puente entre ésta y la inmunidad adquirida. Comprende un conjunto de más de 30 proteínas, denominadas componentes (vía clásica) o factores (vía alternativa), presentes en la sangre y fluidos tisulares. Muchas de estas proteínas son proenzimas inactivas (zimógenos) que mediante rotura proteolítica se convierten en enzimas activas que actúan secuencialmente sobre los otros componentes, produciéndose una activación en cascada que conduce a la formación del complejo de ataque de membrana (CAM)[99,100] (Figura 1).

Figura 1. *Sistema complemento, esquema y vías de activación*



Fuente: Zaahira Gani. Complement System. Traducción: Jesús Gil (SEI) http://inmunologia.eu/sistemas-y-procesos/sistema-del-complemento#

La función principal del complemento es la defensa contra la infección, ya que puede producir directamente la lisis de los microrganismos mediante el CAM y favorecer la fagocitosis mediante la opsonización; los componentes activados producen un incremento de la quimiotaxis hacia el foco inflamatorio y funcionan como anafilotoxinas en el control de la respuesta inflamatoria. También se activa durante las respuestas inmunitarias patológicas que acompañan a las enfermedades autoinmunitarias[101]. El complemento también posee funciones antiinflamatorias y de limpieza de sustancias particuladas, se une a complejos inmunes y células apoptóticas, favoreciendo su eliminación de la circulación evitando el daño tisular[102,103]. El sistema complemento también interactúa con las proteínas de la coagulación y los sistemas de generación de cinina, entre otros. Diversas proteasas séricas pertenecientes al sistema de la coagulación o proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva, pueden activar el complemento. La producción de bradicinina es la responsable de la producción de edema en las personas con angioedema hereditario[104].

Se han descrito tres vías de activación del sistema complemento que se diferencian en el mecanismo desencadenante de la activación y en sus componentes iniciales, pero todas conducen a la activación del componente C3 que inicia la vía lítica y la formación del CAM. La vía clásica se puede activar por los patógenos o por los complejos antígeno-anticuerpo de IgM o IgG, complementando por tanto la respuesta adaptativa. La vía de las lectinas se cree que es evolutivamente la más primitiva y la primera en reaccionar antes de que se produzca la respuesta inmune adaptativa, es activada por la unión de lectinas de unión a manosa (*mannose-binding lectin* -MBL-) a residuos de manosa en las superficies de patógenos lo que conduce a la activación de C4 y C2, y en consecuencia del resto del sistema. La vía alternativa se activa en respuesta al reconocimiento de patrones moleculares en los microorganismos independientemente de la reacción antígeno-anticuerpo y proporciona un bucle de amplificación para las otras dos vías.

Las deficiencias del complemento comprenden entre el 1 y el 10% de todas las inmunodeficiencias primarias según diversos registros nacionales y supranacionales[105]. En España, entre 1993 y 2001 se registraron 2.050 casos de inmunodeficiencias primarias de las cuales el 10% eran deficiencias del sistema complemento[106]. El angioedema hereditario, causado por déficit de C1 inhibidor, con una incidencia estimada de 1/10.000 personas es la más frecuente y representa unas tres cuartas partes de los déficits del complemento. Excluyendo angioedema hereditario las deficiencias de C2, C3 y C4 son las más frecuentes[107].

Los déficits de complemento se consideran como una deficiencia primaria y son los responsables de infecciones bacterianas recurrentes, enfermedades autoinmunes o episodios de angioedema. Las alteraciones pueden afectar a los componentes de la vía clásica o la alternativa, a los componentes terminales y a las proteínas reguladoras del complemento, solubles y unidas a las membranas. De forma general, una alteración de cualquier vía del complemento supone un incremento del riesgo de infección por microorganismos capsulados. Sin embargo, la frecuencia y gravedad de la enfermedad por estos microorganismos dependerá del lugar específico de afectación de la cascada del complemento[108]:

- Las deficiencias de C1q, C1r, C1s, C4 y C2 (vía clásica) pueden manifestarse con infecciones recurrentes por neumococo. Algunas enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso, lupus cutáneo o artritis reumatoide pueden asociarse a deficiencias de los componentes tempranos del complemento[109]. El angioedema hereditario se debe a una deficiencia de C1 esterasa inhibidor (proteína reguladora).
- La deficiencia de C3 es muy rara y confiere un riesgo muy elevado de infecciones graves por *S. pneumoniae* y predispone también a infecciones por *Neisseria* spp., y en menor grado por Hib. También se asocia con el desarrollo de glomerulonefritis membranoproliferativa'[110].
- El déficit de properdina es un déficit hereditario ligado al cromosoma X que predispone a infecciones fulminantes por *N. meningitidis*, con un riesgo 250 veces más elevado que en la población general[111].
- Las infecciones por *Neisseria* en menores y adolescentes sugieren deficiencias de los componentes terminales (C5-9) o deficiencias de properdina y factor H (vía alternativa). Las deficiencias de los factores de la via alternativa B y D (muy rara) también se asocian a infecciones bacterianas graves'. El déficit de los componentes terminales del complemento y CAM predispone esencialmente a infecciones por *N. meningitidis*, y de forma más infrecuente por *S. pneumoniae* o Hib[112].
- Las personas tratadas con eculizumab presentan una disminución de la activación del complemento terminal y la formación de CAM debido a que produce inhibición de la escisión de C5 en C5a y C5b (ver apartado 1.3.1 tratamiento con inmunosupresores).
- En el déficit de activación de la vía de la lectina no se ha establecido una correlación entre su alteración y el aumento de susceptibilidad a infección bacteriana y no se considera una inmunodeficiencia primaria, aunque se han comunicado infecciones graves sobre todo por *S. pneumoniae*'[113,114].

A pesar de todo lo expuesto anteriormente, el manejo de la vacunación en personas con estas alteraciones se simplifica siendo el mismo en todos los casos (tablas 3 y 4) y similar al de las personas con asplenia anatómica o funcional (tabla 12). Debe hacerse una puntualización sobre las recomendaciones de vacunación en pacientes con angioedema hereditario ya que en estos no se describe un aumento de infecciones por microrganismos capsulados, en cambio, debido a que pueden recibir tratamiento con productos de origen plasmático y a que la gripe puede desencadenar episodios de angioedema, se recomienda la vacunación frente a hepatitis B y gripe[115].

De forma general, los sujetos con alteraciones del sistema complemento deben seguir el calendario de vacunación sistemáticas recomendado, no estando contraindicada ninguna vacuna inactivada o

atenuada. Pero debido a particularidades por el riesgo incrementado a ciertas infecciones por microorganismos capsulados que se han comentado anteriormente, existen determinadas vacunaciones que se deben tener en cuenta, ya sea por refuerzo de la vacunación rutinaria, o complementando con mayor número de dosis"[116,117,118,119]:

- ***H. influenzae* tipo b (Hib).** Hasta los 12 meses de edad se seguirá la pauta del calendario de vacunación. Si se inicia la pauta después del primer año de edad y hasta los 5 años, se administrarán dos dosis separadas al menos 8 semanas. En mayores de 5 años se recomienda la administración de una dosis independientemente del estado de vacunación previo.
- **Meningococo (MenACWY y MenB).** Se recomienda administrar dos dosis de vacuna tetravalente ACWY con un intervalo de 8 semanas entre ambas dosis y la vacunación frente a serogrupo B (pauta según edad). Se administrará dosis de recuerdo de la vacuna tetravalente ACWY a los 5 años. Se revisará la evidencia disponible sobre la necesidad de administrar dosis de recuerdo posteriores. Se valorará la administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a serogrupo B en función de la evidencia.
- **Neumococo.** Se recomienda la vacunación secuencial con ambas vacunas conjugada y polisacárida (VNC+VNP23), respetando los intervalos mínimos entre dosis y tipo de vacuna.

  La pauta de vacunación depende de la edad de la persona y de si se ha vacunado previamente. En menores de 2 años se recomienda VNC13 por ser la que cubre mayor número de serotipos. El número de dosis depende de la edad de inicio: pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida seguida de VNP23 a partir de los 2 años de edad; entre los 2 y 6 años de edad, se administrarán 2 dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) de haber recibido la última dosis de VNC13; a partir de los 6 años, se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con un intervalo recomendado de 12 meses (mínimo de 8 semanas). En todas las situaciones se administrará una dosis de VNP23 que se repetirá 5 años después..

  Los estudios sobre pautas secuenciales VNC13+VNP23 sugieren que los intervalos cortos entre ambas (por ejemplo, 8 semanas) pueden asociarse con un incremento de reactogenicidad local al compararlos con intervalos más amplios y que intervalos iguales o superiores a un año pueden dar lugar a una respuesta inmune mejorada frente a los serotipos de ambas vacunas, al compararlos con respuestas a dosis únicas de cualquiera de ellas[120]. Aunque el intervalo mínimo entre las vacunas VNC13 y VNP23 es de 8 semanas, se recomienda, por lo anteriormente expuesto, un intervalo de 12 meses entre ambas.

  En caso de que hubieran recibido previamente VNP23, se administrará una dosis de VNC13 al menos 12 meses más tarde desde la última dosis.
- **Gripe.** Se recomienda la vacunación anual. Complementa la protección a los individuos con déficit de complemento al existir un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad invasiva por neumococo cuando estas personas se infectan con el virus de la gripe.

En situaciones de posible exposición al virus de la rabia se realizará profilaxis post-exposición como se ha descrito en generalidades de vacunación[7].

Tabla 3. *Vacunación en personas con déficit del complemento según edad*

Vacuna	Edad	Vacuna recomendada	Pauta	Dosis de recuerdo
Neumococo	2-24 meses	VNC	Según la edad. Pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida. Recibirán 1 dosis de vacuna polisacarida (VNP23) a partir de los 2 años de edad.	VNP23; 5 años desde la dosis anterior*
	2-6 años	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: 2 dosis de vacuna conjugada (VNC13) separadas 8 semanas y 1 dosis de vacuna polisacarida (VNP23) a los 12 meses (mínimo 8 semanas) de la última dosis de VNC13	
	>6 años y adultos	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: VNC13+VNP23 (intervalo 12 meses, mínimo 8 semanas)	
MenACWY	2-11 meses	MenACWY-T	2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas. Recuerdo a los 12 meses	A los 5 años**
	12-23 meses	MenACWY-T	2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas.	
	≥2 años de edad	MenACWY-T o MenACWY-CRM$_{197}$		
MenB	2-5 meses	MenB 4C	3 dosis, intervalo mínimo 4 semanas. Recuerdo a los 12 meses.	Valorar***
	6-11 meses	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas. Recuerdo 2º año vida, separado 8 semanas serie primaria.	
	12-23 meses	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas. Recuerdo separado 12-23 meses serie primaria.	
	2-10 años	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas	
	>10 años	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 4 semanas	
		MenB fHbp	3 dosis, pauta 0, 2, 6 meses	
Hib	≤12 meses		Vacunación rutinaria según la edad	
	>12 meses ≤5 años		Sin vacunación previa, 2 dosis separadas 8 semanas	
	>5 años y adultos		Una dosis única independientemente de la vacunación anterior	
HB****			3 dosis a los 0, 1, 6 meses	
Gripe	≥6 meses		1 dosis anual	

MenACWY-T: vacuna MenACWY conjugada a toxoide tetánico**. MenACWY-CRM$_{197}$**: vacuna MenACWY conjugada a la proteína CRM$_{197}$ de *C. diphtheriae*. **MenB 4C:** vacuna de 4 componentes frente a meningococo de serogrupo B. **MenB fHbp:** vacuna de proteínas fHbp frente a meningococo de serogrupo B. Ver características de vacunas en anexo 1.

*En menores de 65 años una dosis adicional al cumplir 65 años (intervalo mínimo de 5 años respecto a la dosis anterior de vacuna polisacárida). Si se considera necesario se pueden administrar dosis de recuerdo con un intervalo ≥5 años entre dosis[121]

**Se revisará la evidencia disponible sobre la necesidad de administrar dosis de recuerdo posteriores

***Se valorará la administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a serogrupo B en función de la evidencia

****Pacientes con angioedema hereditario

Tabla 4. *Vacunación en inmunodeficiencias primarias/congénitas*

DEFICIENCIA INMUNE PREDOMINANTE	TIPO ESPECÍFICO DE IDP	VACUNAS		COMENTARIOS
		CONTRAINDICADAS	ESPECIFICAS INDICADAS	
HUMORAL LINFOCITOS B	DEFICIENCIA GRAVE DE ANTICUERPOS ▪ Agammaglobulinemia ligada al cr.X y AR ▪ IDVC ▪ Síndrome hiper-IgM	TODAS LAS DE MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS	▪ Gripe inactivada ▪ Neumococo secuencial	Beneficio improbable de las vacunas inactivadas debido a uso de TIG
	DEFICIENCIA PARCIAL DE ANTICUERPOS ▪ DEA; HTI, def. de subclases IgG; def. selectivo IgA	▪ Fiebre Amarilla ▪ Tifoidea oral ▪ Gripe atenuada ▪ BCG ▪ Ninguna en HTI	▪ Gripe inactivada ▪ Neumococo secuencial ▪ Hib (entre 12 y 59 meses de edad)	Todas las vacunas son probablemente efectivas. La respuesta inmune puede estar atenuada TV y varicela pueden utilizarse
CELULAS T Y COMBINADAS	DEFICIENCIA GRAVE IDCG, DiGeorge completo	TODAS LAS DE MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS	▪ Gripe inactivada ▪ Neumococo secuencial ▪ Hib (entre 12 y 59 meses de edad)	Efectividad escasa o nula de las vacunas inactivadas
	DEFICIENCIA PARCIAL DiGeorge parcial; Ataxia-Telangiect; SWA; Hiper-IgM (déf. CD40)	TODAS LAS DE MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS (excepto en DiGeorge parcial, que pueden recibir vacunas víricas atenuadas)	▪ Gripe inactivada ▪ Neumococo secuencial ▪ Meningococo ▪ Hib (entre 12 y 59 meses de edad)	Todas las vacunas inactivadas pueden emplearse y ser beneficiosas
INMUNIDAD INNATA	FUNCIÓN FAGOCÍTICA ▪ EGC ▪ Defectos de adhesión leucocitaria ▪ Deficiencia de mieloperoxidasa	BACTERIANAS VIVAS en EGC TODAS LAS VACUNAS DE MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS en el resto	▪ Gripe inactivada ▪ Neumococo secuencial	Las vacunas inactivadas son seguras y probablemente efectivas en la EGC Las vacunas víricas vivas son probablemente seguras y efectivas
	SÍNDROME WHIM	BACTERIANAS VIVAS	▪ Gripe inactivada ▪ Neumococo secuencial ▪ VPH que cubra tipos 6 y 11*	Eficacia limitada de la vacunación. Pueden usarse las vacunas inactivadas, TV y varicela
	FACTORES COMPLEMENTO	NINGUNA	▪ Gripe inactivada ▪ Neumococo secuencial ▪ Meningococo ▪ Hib	Todas las vacunas son probablemente efectivas

*presentan elevada susceptibilidad a verrugas genitales y cáncer por VPH[122,123].

DEA: deficiencia específica de anticuerpos; **IDVC**: inmunodeficiencia variable común; **IDCG**: inmunodeficiencia combinada grave; **SWA:** Síndrome de Wiscott-Aldrich; **EGC**: enfermedad granulomatosa crónica. **HTI:** hipogammaglobulinemia transitoria infantil. **Neumococo secuencial**: vacunación con ambas vacunas conjugada y polisacárida (VNC+VNP23). Ver pauta en texto.

Fuente: adaptada de recomendaciones ACIP[7]

1.3. Deficiencias inmunitarias secundarias

1.3.1. Tratamiento con inmunosupresores

Luis Carlos Urbiztondo Perdices y Eva Borràs López

El uso de fármacos con efecto inmunosupresor tiene una larga historia. La observación de algunos efectos tóxicos del gas mostaza, como leucopenia y aplasia de la médula ósea, hicieron que se plantease el posible uso terapéutico de fármacos con efecto alquilante, dando origen al inicio de la quimioterapia en 1942, cuando una persona con un linfosarcoma avanzado recibió el primer tratamiento experimental con una mostaza nitrogenada (mecloretamina, también llamada clormetina)[124]. En 1949 el premio Nobel Philip Hench descubrió que la cortisona tenía un efecto antiinflamatorio en pacientes con artritis reumatoide. A principios de los años sesenta se comprobó la utilidad de la azatioprina como agente inmunosupresor efectivo para la prevención del rechazo en el trasplante renal. En los años sesenta y setenta se amplió el uso de la ciclofosfamida de la quimioterapia del cáncer al tratamiento de enfermedades inmunitarias y el trasplante. A finales de los setenta y principios de los ochenta hubo dos avances importantes, se desarrolló la tecnología para producir anticuerpos monoclonales para uso terapéutico en humanos y se descubrió el efecto inmunosupresor de la ciclosporina A (inmunosupresor xenobiótico procedente del hongo *Tolypocladium inflatum*). Los años noventa fueron un período clave para el desarrollo de fármacos inmunosupresores debido a una mayor comprensión del desarrollo, activación y proliferación de los linfocitos B y T, y el papel de las citocinas, quimiocinas y complemento[125].

En las últimas décadas se ha profundizado en la comprensión de los mecanismos de la respuesta inmune, lo que ha conducido a un conocimiento más detallado de los procesos que conducen a la perdida de la autotolerancia y la destrucción de los propios tejidos en el caso de las enfermedades autoinmunes, el mecanismo efector implicado en el rechazo del aloinjerto en el trasplante, así como los factores desencadenantes de la exacerbación en los trastornos inflamatorios[126]. Así mismo, se ha generalizado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias autoinmunes el uso de fármacos modificadores de enfermedad (FAMEs) sintéticos; los más comunes son el metotrexato, la sulfasalazina, la mesalazina, la hidroxicloroquina y la leflunomida, pero también se incluyen en este grupo las sales de oro, la azatioprina y la ciclosporina, no todos ellos con efecto inmunosupresor.

Más recientemente se han desarrollado numerosos agentes biológicos, también llamados fármacos modificadores de la respuesta biológica o FAMEs biológicos, anticuerpos monoclonales y otras moléculas que se dirigen de forma específica a receptores clave, citoquinas y quimioquinas que regulan la respuesta inmune del huésped. Actúan sobre proteínas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa -TNF-α- (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), interleucinas, IL-1 (anakinra), IL-6 (tocilizumab), IL-12 y IL-23 (ustekinumab)[127], IL-17 (secukinumab y ixekizumab) o antígenos de membrana uniéndose al CD20 de los linfocitos B (rituximab), inhibiendo la unión de CD28 a CD80 y CD86 (abatacept) o uniéndose a CD52 (alemtuzumab)[128]. Entre las incorporaciones más recientes en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, destaca el uso de los inhibidores de las cinasas Janus, anti-JAK (baricitinib, tofacitinib, ruxolitinib), en personas que no responden adecuadamente a los FAMEs convencionales y biológicos. Los inhibidores de las cinasas son moléculas de pequeño tamaño que permiten el tratamiento por vía oral o tópica. Las JAK son una familia de tirosín cinasas intracelulares que desempeñan un papel esencial en la señalización de numerosas citosinas, implicadas tanto en la proliferación celular como en la inflamación, por lo que su efecto inmunosupresor es importante[129,130]. En la tabla 5 se muestra una clasificación de estos fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores.

Es complicado conocer el número de personas que actualmente reciben tratamiento con alguno de estos medicamentos en España. En 2010 se estimaba que al menos 50.000 personas recibían tratamiento con agentes biológicos, pero este número se está incrementando en los últimos años.

Tabla 5. *Clasificación de los fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores según su código ATC**

Subgrupo ATC	Codigo ATC	Fármacos
Subgrupo A07: Antidiarreicos, antiinfecciosos y antiinflamatorios intestinales	A07EC Ácido aminosalicílico y similares	Sulfasalazina, Mesalazina
Subgrupo H02: Corticoides sistémicos	H02AB Glucocorticoides	Dexametasona, Metilprednisona, Prednisona, Prednisolona
Subgrupo L01: Agentes antineoplásicos	L01AA Análogos de las mostazas nitrogenadas	Ciclofosfamida, Clorambucil, Melfalan, Ifosfamida,
	L01AB Alquilsulfonatos	Busulfano
	L01AX Otros agentes alquilantes	Dacarbazina, Temozolomida
	L01BA Análogos del ácido fólico	Metotrexato, Raltitrexed
	L01BB Análogos de la purina	Cladribina, Clofarabina, Fludarabina (fosfato), Mercaptopurina
	L01BC Análogos de la pirimidina	Citarabina, Fluorouracilo, Gemcitabina
	L01CA Alcaloides de la vinca y análogos	Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina
	L01CB Derivados de podofilotoxina	Etopósido
	L01CD Taxanos	Docetaxel, Paclitaxel
	L01CX Otros alcaloides de plantas y productos naturales	Trabectedina
	L01DB Antraciclinas y productos relacionados	Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitoxantrona, Pixantrona
	L01DC Otros antibióticos citotóxicos	Bleomicina, Mitomicina
	L01XA Derivados de platino	Carboplatino, Cisplatino, Oxaliplatino
	L01XB Metilhidrazinas	Procarbazina
	L01XC Anticuerpos monoclonales	Ofatumumab, Panitumumab, Rituximab, Trastuzumab, Trastuzumab emtansina, Ipilimumab, Brentuximab vedotina, Obinutuzumab, Ramucirumab, Nivolumab, Pembrolizumab
	L01XE Inhibidores directos de la protein-quinasa	Dasatinib, Erlotinib, Everolimus, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Nilotinib, Sorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Vandetanib, Vemurafenib, Axitinib, Ruxolitinib, Crizotinib, Bosutinib, Ponatinib, Dabrafenib, Afatinib, Regorafenib, Ibrutinib, Cabozantinib, Nintedanib, Ceritinib, Lapatinib, Lenvatinib, Trametinib
	L01XX Otros agentes antineoplásicos	Alitretinoina, Anagrelida, Celecoxib, Pentostatina, Topotecan, Tretinoína
Subgrupo L04: Inmunosupresores	L04AA Inmunosupresores selectivos	Abatacept, Eculizumab, Inmunoglobulina Anti Timocítica (Conejo), Natalizumab, Sirolimus, Belatacept, Belimumab, Teriflunomida, Vedolizumab, Apremilast, Alemtuzumab, Micofenólato, Leflunomida, Baracitinib, Tofacitinib
	L04AB Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa	Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab
	L04AC Inhibidores de la Interleucina	Anakinra, Basiliximab, Canakinumab, Tocilizumab, Ustekinumab
	L04AD Inhibidores de la Calcineurina	Ciclosporina, Tacrólimus
	L04AX Otros inmunosupresores	Azatioprina, Lenalidomida, Pirfenidona, Pomalidomida

*ATC: acrónimo de *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*

Fuente: *Elaborado a partir del listado de principios activos por grupos ATC (OMS) publicada en la AEMPS*[131]

Las personas tratadas con fármacos inmunomoduladores como los interferones pueden mejorar la respuesta a las infecciones, aunque también pueden padecer inmunosupresión (especialmente cuando se usan en combinación con otros fármacos inmunosupresores o por la enfermedad subyacente). Los interferones se emplean en el tratamiento de diferentes enfermedades, por ejemplo interferón alfa-2a en leucemia de células pilosas, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi, linfoma folicular no Hodgkin; interferón alfa-2b en infección crónica por virus de la hepatitis B o C, sarcoma de Kaposi, melanoma o linfoma folicular no Hodgkin; interferón beta-1a e interferón beta-1b en esclerosis múltiple; interferón gamma-1b para reducir la frecuencia de infecciones graves en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica u osteopetrosis maligna grave.

Pese al progreso realizado, todavía no se ha alcanzado el reto de interferir selectivamente con respuestas inmunes responsables de la autoinmunidad o el rechazo de trasplante, manteniendo al mismo tiempo una respuesta intacta a los agentes infecciosos. Hasta la fecha, tal interferencia selectiva sigue siendo difícil de conseguir, como pone de manifiesto el hecho de que el efecto secundario más frecuente de los fármacos inmunosupresores utilizados actualmente sigue siendo el incremento del riesgo global de infecciones y cáncer.

Se utilizan fármacos con actividad inmunosupresora fundamentalmente para el tratamiento de enfermedades de base autoinmune o inflamatoria (por ejemplo: artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal -enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa-, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, asma, psoriasis, etc.), en pre y post trasplante, enfermedades oncológicas (tumores sólidos y enfermedades hematológicas malignas) y otras enfermedades, como la hemoglobinuria paroxística nocturna. Algunas de estas enfermedades por sí mismas pueden tener un mayor riesgo de sufrir infecciones, algunas prevenibles con vacunación, pero una parte muy importante del riesgo de infección se debe al tratamiento.

No todos los tratamientos utilizados en estas patologías son inmunosupresores, por ejemplo algunas terapias contra el cáncer (tamoxifen, inhibidores de la liberación de gonadotropina) son hormonales y no tienen efectos inmunológicos significativos. Los tratamientos con fármacos modificadores de los síntomas (analgésicos y AINEs) y algunos fármacos modificadores de la enfermedad (auranofina, hidroxicloroquina, sulfasalazina y mesalazina) tampoco se consideran inmunosupresores, aunque algunos de ellos podrían provocar una inmunosupresión de carácter leve[132,133,134].

Para ciertos fármacos la inmunosupresión se establece en función de la dosis, ya que el tratamiento con estos fármacos no siempre implica inmunosupresión grave. Se debe tener en cuenta la dosis y la vía de administración, por ejemplo, se considera que las personas que reciben metotrexato a dosis de ≤0,4 mg/kg/semana, azatioprina ≤3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina ≤1,5 mg/kg/día, tienen inmunosupresión de bajo nivel[135].

En el caso de los corticoides, se considera dosis inmunosupresora la recepción diaria de ≥20 mg (o ≥2 mg/kg/día para las personas que pesen menos de 10 kg) de prednisona (o equivalente) durante ≥14 días. Tras la administración de un “bolo” de corticoides (metilprednisolona intravenosa a dosis de 500 o 1000 mg una vez al día durante uno a tres días, seguido de dosis habituales de corticoides) se recomienda no administrar vacunas vivas durante los tres meses siguientes. No se consideran como dosis inmunosupresora los siguientes:

- tratamiento de corta duración (menos de 14 días)
- dosis baja o moderada (<20 mg de prednisona o equivalente por día)
- tratamiento con dosis fisiológicas de mantenimiento (terapia de sustitución)
- tratamiento por vía tópica, inhalada o intraarticular

Aunque muchas personas son inmunocompetentes, durante el curso de su enfermedad presentarán periodos de inmunosupresión variable, fundamentalmente a consecuencia de su

tratamiento. El grado de inmunosupresión dependerá del tipo de fármaco utilizado, así como la dosis y duración del tratamiento y, finalmente, de la variabilidad interindividual. Un factor importante es la utilización de combinaciones de fármacos inmunosupresores, que puede potenciar la intensidad y duración de su efecto inmunosupresor comparado con el producido por los mismos fármacos usados en monoterapia..

A efectos prácticos, desde el punto de vista de la vacunación, se considera que los pacientes sometidos a tratamiento con terapias biológicas y/o a dosis altas de corticoides o a otros fármacos inmunosupresores tienen un nivel alto de inmunosupresión. Por este motivo deben establecerse unas recomendaciones de vacunación que tengan en cuenta el riesgo de contraer enfermedades inmunoprevenibles, así como la efectividad y las posibles contraindicaciones de las vacunas.

Pese a la gran variedad de fármacos inmunosupresores disponibles (tabla 5) y sus diferentes mecanismos de acción, las recomendaciones de vacunación son relativamente homogéneas para diversos grupos de pacientes. Las diferencias principales se refieren a los intervalos temporales que se deben respetar entre el tratamiento y el uso de vacunas, especialmente de las atenuadas.

Tienen unas peculiaridades específicas las personas tratadas con fármacos que afectan al sistema complemento (eculizumab), ya que conservan bien el resto de componentes inmunitarios y no tienen contraindicadas las vacunas atenuadas, pero en cambio tienen indicaciones de vacunación especificas dada su mayor susceptibilidad a ciertas infecciones como las producidas por bacterias capsuladas.

Recomendaciones de vacunación

En una revisión sistemática reciente de las recomendaciones de vacunación en inmunodepresión emitidas por diferentes autoridades sanitarias y asociaciones de profesionales se observa una amplia heterogeneidad. Las vacunaciones frente a la gripe y la enfermedad neumocócica son las únicas recomendadas de forma general en personas con inmunodeficiencias. El resto de vacunas inactivadas pueden ser utilizadas, aunque solo se recomiendan en personas inmunodeprimidas de alto riesgo.

La vacunación debe realizarse, si es posible, antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor, aunque no está justificado retrasar el inicio del tratamiento para vacunar si este es imprescindible.

Las **vacunas atenuadas** están contraindicadas en las personas que reciben tratamiento inmunosupresor o fármacos biológicos que conllevan inmunosupresión grave. Si el inicio del tratamiento inmunosupresor no es urgente, es conveniente asegurar la inmunidad contra el sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela antes del tratamiento. Para ello se revisarán los antecedentes de enfermedad y de vacunación y, si se considera necesario, se realizarán marcadores serológicos (tabla 6). Las vacunas atenuadas no se administrarán durante las 4 semanas previas al inicio del tratamiento y hay que respetar un período de tiempo variable una vez finalizado el tratamiento para poder vacunar (tabla 7). El intervalo mínimo recomendado entre la administración de corticoides a dosis inmunosupresoras y la administración de vacunas vivas es normalmente de 4 semanas, pero llega a 3 meses tras un bolo[136]. Para el resto de los inmunosupresores se ha recomendado, en general, un intervalo mínimo de 3 meses entre la finalización del tratamiento y la administración de vacunas atenuadas. Este intervalo se basa principalmente en la utilización de FAMEs convencionales. Sin embargo, la generalización en el uso de agentes biológicos ha hecho necesaria una actitud más prudente en el establecimiento de estos intervalos por motivos de seguridad, ya que la inmunosupresión que producen determinados tratamientos se prolonga más allá del momento de finalización de los mismos. Diversas guías de vacunación de países de nuestro entorno[,,,] tienen en cuenta este hecho y recomiendan intervalos de al menos 3 meses, incluso 6 meses, después del tratamiento con anticuerpos anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegolino, infliximab), anticuerpos contra interleucinas (ustekinumab) y

de hasta 12 meses para los anticuerpos contra receptores de los linfocitos B (rituximab); para este último se aconseja incluso realizar un recuento previo de células B antes de vacunar[,,,] (tablas 8 y 9).

Las **vacunas inactivadas** no están contraindicadas, pero se recomienda vacunar dos semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor para obtener una respuesta óptima (tablas 7 y 9). En caso de vacunación durante el periodo de terapia inmunosupresora, se recomienda valorar la necesidad de volver a administrar las vacunas que se administraron durante este periodo si lala persona sigue en una situación de alto riesgo de infección. Para garantizar una respuesta adecuada, la administración se realizará a los 3 meses de terminar el tratamiento. A diferencia de las vacunas atenuadas, la utilización de vacunas inactivadas no plantea problemas de seguridad, pero la efectividad puede verse seriamente comprometida. Por este motivo, el intervalo entre la suspensión del tratamiento y la vacunación se debe adaptar en función del fármaco utilizado. Algunos estudios defienden que es conveniente emplear intervalos iguales a los recomendados para las vacunas atenuadas para lograr una buena respuesta[137].

En todo caso, la decisión de vacunar debe tener en cuenta los riesgos y los beneficios existentes: la posibilidad de contraer la enfermedad o evitarla con la vacunación y la efectividad y la seguridad de la vacuna. El personal sanitario que atiende a las personas que padecen inmunodepresión debe tomar la decisión realizando una valoración individualizada para determinar si la vacunación es adecuada[3]. Diversas circunstancias pueden hacer aconsejable vacunar con intervalos inferiores a los generalmente recomendados, por ejemplo en viajes con riesgo de contraer enfermedades inmunoprevenibles o en personas en tratamiento prolongado con inmunosupresores a los que se considera necesario vacunar por circunstancias epidemiológicas. En ocasiones es posible interrumpir temporalmente el tratamiento creando ventanas terapéuticas en las que vacunar. En todos estos casos se proponen intervalos de tiempo inferiores a los habituales con un nivel de seguridad aceptable (tablas 8 y 9). Se debe advertir que en muchos casos no se dispone de evidencia suficiente sobre los intervalos entre el cese del tratamiento inmunosupresor y la vacunación y que las recomendaciones se basan en opiniones de expertos y en las propiedades farmacológicas de los diferentes inmunosupresores, tiempo de semivida de eliminación y efecto residual sobre el sistema inmune.

Aunque no hay más riesgo de padecer infección por VHB por el hecho de recibir tratamiento inmunosupresor, el pronóstico de la infección es peor que en población general, por lo que se recomienda la vacunación frente a hepatitis B de los susceptibles si hay riesgo elevado de exposición (sexual, PID, contacto de portador de AgHBs, infección con VIH, trabajador sanitario con riesgo ocupacional o TOS/TPH)[138,139,140,141]. Antes de iniciar el tratamiento se debe conocer la situación serológica frente a la infección (AgHBs, anti-HBc y anti-HBs)[142,143] y tras la vacunación, y siempre que persista la situación de riesgo, es necesario realizar vigilancia serológica de marcadores (generalmente anual)[144]. En caso de que la persona ya haya iniciado el tratamiento inmunosupresor se pueden utilizar vacunas más inmunógenas (de alta carga antigénica o con adyuvantes más potentes) aunque estén fuera de las indicaciones de las fichas técnicas, ya que consiguen tasas de seroconversión más altas. En las personas con antecedentes de infección por el VHB, la terapia inmunosupresora puede reactivar la replicación vírica, por este motivo se debe realizar evaluación mediante serología (anti-HBc y AgHBs) y cuantificación del ADN vírico para realizar tratamiento si es necesario[145].

De manera específica, las personas en tratamiento con fármacos anti-JAK presentan reactivación del virus herpes, teniendo mayor frecuencia de herpes zoster que las tratadas con otros FAMEs[146] o que la población general, por lo que se recomienda la utilización de la vacuna HZ/su en cuanto esté disponible en España. A medida que se vaya disponiendo de información se determinará la pauta más adecuada y el momento idóneo de vacunación.

Aunque la aparición de hepatotoxicidad es infrecuente con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores (más frecuentes con azatioprina y metotrexato)[147], se valorará la vacunación

frente a hepatitis A y hepatitis B en función del tiempo previsto de tratamiento y de la aparición de signos de disfunción hepática

En situaciones de posible exposición al virus de la rabia se realizará profilaxis post-exposición como se describe en el apartado 1.1. Introducción y generalidades de vacunación en inmunodeficiencias[7].

Tabla 6. *Realización de estudio serológico (si no se aporta documentación de vacunación previa) antes de tratamiento con inmunosupresores y actuación*

Enfermedad prevenible	Marcador/es	Resultado	Actuación
Sarampión*	IgG	Positiva	Ninguna
		Negativa	Administrar 1 dosis de TV al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento (o 2 dosis separadas por cuatro semanas si se dispone de tiempo suficiente).
Varicela	IgG	Positiva	Ninguna
		Negativa	Administrar 1 dosis de VVZ al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento (o 2 dosis separadas por cuatro semanas si se dispone de tiempo suficiente).
Hepatitis B	AgHBs, anti-HBs, anti-HBc	Negativos	Si hay riesgo de exposición** se administrará pauta completa de 3 dosis de HB (0, 1 y 6 meses), o dosis de recuerdo en función de las dosis recibidas previamente.

TV: vacuna triple vírica; **VVZ:** vacuna frente a varicela
*no se recomienda de manera general la realización de serología de rubeola y parotiditis por problemas de sensibilidad de las técnicas y su interpretación
**vacunación frente a hepatitis B de los susceptibles si hay riesgo elevado de exposición (sexual, personas que se inyectan drogas, contacto de portador de AgHBs, infección con VIH o VHC, hepatopatías crónicas, TOS/TPH, recepción de hemoderivados o personal sanitario con riesgo ocupacional)

Tabla 7. *Intervalos recomendados entre vacunación y tratamiento con inmunosupresores**

Tipo de inmunosupresor	Tipo de vacuna	Momento de la vacunación respecto al tratamiento		
		Antes de inicio del tratamiento	Durante el tratamiento[1]	Finalizado el tratamiento
Corticoides a dosis inmunosupresoras[2]	Atenuada	4 semanas	Contraindicadas	4 semanas (3 meses en caso de bolo)
	Inactivada	2 semanas	No existe contraindicación[3]	Ningún intervalo[3]
Otros inmunosupresores	Atenuada	4 semanas	Contraindicadas	3 meses mínimo
	Inactivada	2 semanas	No existe contraindicación[3]	Ningún intervalo[3]

[1] Las vacunas atenuadas están contraindicadas, pero si se considera necesario y es factible, pueden abrirse ventanas terapéuticas para vacunar.
[2] Para los corticoides, se considera dosis inmunosupresora la recepción diaria de ≥ 20 mg (o >2 mg/kg/día en pacientes que pesen menos de 10 kg) de prednisona (o equivalente) durante ≥14 días.
[3] Las personas vacunadas dentro de un período de 14 días antes de comenzar el tratamiento inmunosupresor o mientras reciben terapia inmunosupresora, deben considerarse no vacunadas y deberán vacunarse al menos 3 meses después de suspender el tratamiento si se ha restaurado la competencia inmune.
**El desarrollo de una respuesta inmune robusta puede requerir más tiempo que estos intervalos, particularmente si se trata de una vacunación primaria. Se considera que las personas que reciben metotrexato a dosis de ≤0,4 mg/kg/semana, azatioprina ≤3 mg/kg/día, o 6-mercaptopurina ≤1,5 mg/kg/día, tienen inmunosupresión de bajo nivel, como en el caso de los tratamientos con corticoides a dosis no inmunosupresoras, en donde no es necesario aplicar estos intervalos.*

Tabla 8. *Intervalos para administrar vacunas atenuadas en personas con terapia con corticoides y fármacos inmunomoduladores**

Tratamiento		Desde la interrupción del tratamiento a la vacunación	Desde la vacunación al reinicio del tratamiento
Glucocorticoides	**Dosis ≥20 mg/día** de prednisona o equivalente **≥2 semanas**	4 semanas	4 semanas
	Bolo	3 meses	4 semanas
FAMES convencionales	**Metrotexate, azatioprina, 6-mercaptopurina**	0[a] a 3 meses	4 semanas
	Hidroxicloroquina, sulfasalazina y mesalazina (por vía oral)	4 semanas	2 semanas
	Otros (tacrolimus, micofenolato, ciclofosfamida y ciclosporina A)	3 meses	4 semanas
	Leflunomida	2 años[b]	4 semanas

[a] *Se considera que las personas que reciben metotrexato a dosis de ≤0,4 mg/kg/semana, azatioprina ≤3 mg/kg/día, o 6-mercaptopurina ≤1,5 mg/kg/día, tienen inmunosupresión de bajo nivel, como en el caso de los tratamientos con corticoides a dosis no inmunosupresoras, no es necesario aplicar estos intervalos"*[148].

[b] Debido a la larga semivida de la leflunomida, debe garantizarse un intervalo sin tratamiento de 2 años antes de la vacunación

**La administración de vacunas inactivadas no necesita interrupción de tratamiento*

Tabla 9. *Intervalos mínimos de interrupción del tratamiento para poder administrar vacunas en personas con terapia con agentes biológicos y para reanudar el tratamiento**

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

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

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

Además de las vacunas inactivadas de uso sistemático, las **vacunas específicas especialmente indicadas** en estas personas son la vacunación secuencial frente a neumococo (VNC+VNP23) y la vacuna antigripal inactivada. Se vacunará con pauta 3+1 de VNC si se comienza antes de los 6 meses de vida en neonatos con tratamiento con corticoides y en aquellos cuya madre recibió tratamiento inmunosupresor durante el embarazo. Además, se administrará vacunación frente a hepatitis A y hepatitis B si la persona tiene alto riesgo de exposición o signos de hepatotoxicidad (tabla 10).

En las personas en tratamiento inmunosupresor expuestas a enfermedades inmunoprevenibles, en caso de que no se pueda garantizar la protección, se debe considerar la aplicación de inmunoprofilaxis pasiva o quimioprofilaxis después de un contacto con una persona con infección activa.

En general, en las personas adultas correctamente vacunadas o con serología positiva antes del tratamiento, se podría plantear una serología específica en casos excepcionales (brotes, contacto con casos). El trasplante de progenitores hematopoyéticos sería una excepción, ya que las personas deben vacunarse de nuevo[37]. Antes de iniciar el tratamiento conviene conocer la susceptibilidad frente a sarampión y varicela, así como frente a hepatitis B si la persona presenta riesgo (tabla 6). Por ello, en caso de no aportar documentación de vacunación previa, sería válida la serología negativa para proceder a vacunar si la situación clínica lo permite. Si por cualquier circunstancia se vacunaran durante los tratamientos, se podría valorar repetir la vacunación[37].

Tabla 10. *Vacunación en personas con tratamiento inmunosupresor en función de la edad*

Vacuna	Edad	Vacuna recomendada	Pauta	Dosis de recuerdo
Neumococo	2-24 meses	VNC	Según la edad. Pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida. Recibirán 1 dosis de vacuna polisacarida (VNP23) a partir de los 2 años de edad	VNP23; 5 años desde la dosis anterior*
	2-6 años	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: 2 dosis de vacuna conjugada (VNC13) separadas 8 semanas y una dosis de vacuna polisacarida (VNP23) a los 12 meses (mínimo 8 semanas) de la última dosis de VNC13	
	>6 años y adultos	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: VNC13+VNP23 (intervalo recomendado 12 meses, mínimo 8 semanas)	
Gripe	≥6 meses	Inactivada	1 dosis anual	
Hepatitis A	≥12 meses	HA	Si riesgo** y hepatotoxicidad 2 dosis, pauta 0, 6 meses	
Hepatitis B	≥0 meses	HB	Si riesgo*** y hepatotoxicidad 3 dosis, pauta 0, 1, 6 meses	

*En menores de 65 años una dosis adicional al cumplir 65 años (intervalo mínimo respecto a la anterior dosis de vacuna polisacárida: 5 años). Si se considera necesario se pueden administrar dosis de recuerdo con un intervalo ≥5 años entre dosis

**vacunación si hay riesgo elevado de exposición (sexual, personas que se inyectan drogas, hepatopatía crónica, TOS/TPH, riesgo ocupacional)

***vacunación si hay riesgo elevado de exposición (sexual, personas que se inyectan drogas, contacto de portador de AgHBs, infección con VIH o VHC, hepatopatía crónica, TOS/TPH, personas que reciben de hemoderivados o personal sanitario con riesgo ocupacional)

Personas en tratamiento con eculizumab

El eculizumab (Soliris®) es un anticuerpo monoclonal contra el factor C5 del sistema complemento, por lo que inhibe la activación de la cascada terminal del complemento. Está indicado para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna, en el síndrome hemolítico urémico atípico y en miastenia gravis generalizada refractaria en personas con anticuerpos positivos frente a receptores de acetilcolina (AchR).

Se recomienda que las personas candidatas a recibir este tratamiento se vacunen frente a meningococo (MenACYW y MenB), a pesar de la reducida respuesta inmune[149], neumococo (pauta secuencial VNC+VNP23) y Hib, al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. También está indicada la vacunación anual frente a la gripe (tabla 11). Las recomendaciones de vacunación son similares a las realizadas en peraonas con asplenia o con déficits del sistema complemento[37] (ver apartado vacunación en pacientes con asplenia anatómica o funcional).

Las personas en tratamiento con eculizumab tienen un riesgo elevado de padecer enfermedad meningocócica incluso aunque se hayan vacunado[150,151,152], por este motivo se ha planteado que, además de la vacunación, deben realizar quimioprofilaxis durante el tratamiento y, sobre todo, estar alerta para iniciar rápidamente la antibioticoterapia en caso de aparición de algún síntoma compatible con la enfermedad meningocócica[153,154,155]. No se dispone de información sobre la necesidad de dosis de recuerdo frente a MenB en personas con eculizumab.

Tabla 11. *Vacunación en personas tratadas con eculizumab según edad*

Vacuna	Edad	Vacuna recomendada	Pauta	Dosis de recuerdo
Neumococo	2-24 meses	VNC	Según la edad. Pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida. Recibirán 1 dosis de vacuna polisacarida (VNP23) a partir de los 2 años de edad	VNP23; 5 años desde la dosis anterior*
	2-6 años	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: 2 dosis de vacuna conjugada (VNC13) separadas 8 semanas y una dosis de vacuna polisacarida (VNP23) a los 12 meses (mínimo 8 semanas) de la última dosis de VNC13	
	>6 años y adultos	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: VNC13+VNP23 (intervalo recomendado 12 meses, mínimo 8 semanas)	
MenACWY	2-11 meses	MenACWY-T	2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas. Recuerdo a los 12 meses	A los 5 años**
	12-23 meses	MenACWY-T	2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas.	
	A partir de los 2 años de edad	MenACWY-T o MenACWY-CRM$_{197}$		
MenB	2-5 meses	MenB 4C	3 dosis, intervalo mínimo 4 semanas. Recuerdo a los 12-15 meses.	Valorar***
	6-11 meses	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas. Recuerdo 2º año vida, separado al menos ocho semanas de la serie primaria.	
	12-23 meses	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas. Recuerdo separado 12-23 meses serie primaria.	
	2-10 años	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas	
	>10 años	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 4 semanas	
		MenB fHbp	3 dosis, pauta 0, 2, 6 meses	
Hib	<5 años		Vacunación rutinaria según la edad. Si la patología sobreviene 12 meses después de completada la vacunación, recibirá una dosis adicional	
	>5 años y adultos		1 dosis única independientemente de la vacunación anterior	
Gripe	≥6 meses		1 dosis anual	

*En menores de 65 años una dosis adicional al cumplir 65 años (intervalo mínimo respecto a la anterior dosis de vacuna polisacárida: 5 años) Si se considera necesario se pueden administrar dosis de recuerdo con un intervalo ≥5 años entre dosis

**Se revisará la evidencia disponible sobre la necesidad de administrar dosis de recuerdo posteriores

***Se valorará la administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a serogrupo B en función de la evidencia

1.3.2. Asplenia anatómica o funcional

Jaime Jesús Pérez Martín y José Antonio Navarro Alonso

En un análisis de la base de datos de hospitalización CMBD del periodo 2006-2015, se observa que en España se realizan un promedio anual de 65 esplenectomías parciales y 2.800 esplenectomías totales en el SNS. Además hay una notificación creciente de intervenciones realizadas fuera del SNS de alrededor de 200 esplenectomías totales anuales en los últimos 5 años (2011-2015).

Las personas con asplenia o hipoesplenia presentan una ausencia (total o parcial) del bazo o un deterioro funcional del mismo. Esto puede ser debido a una ausencia congénita, una esplenectomía quirúrgica (total o parcial) o por la presencia de patologías que implican una función esplénica pobre o inexistente. Muchas patologías pueden producir una hipoesplenia funcional (celiaquía no controlada en personas adultas, enfermedades hematológicas e inmunológicas, paludismo, sarcoidosis, etc)[156,157]; sin embargo, este capítulo se refiere únicamente al grupo compuesto por las personas asplénicas o con disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes) como se definió por la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones en el documento "Recomendaciones de utilización de la vacunas frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B"[158].

El bazo juega un papel fundamental en el aclaramiento sanguíneo de bacterias capsuladas; por ello, su extirpación quirúrgica o su deterioro funcional incrementa el riesgo de padecimiento de infección grave por algunos microorganismos entéricos gramnegativos y bacterias capsuladas, especialmente *S. pneumoniae* (neumococo) que puede representar el 50% de las infecciones, *H. influenzae* tipo b (Hib) y *N. meningitidis* (meningococo)[159]. El riesgo es mayor en esplenectomizados por causa médica que en los de causa traumatológica, multiplicándose por 50 el riesgo de muerte por sepsis en una esplenectomía traumatológica, mientras que en las de causa hematológica llegaría a multiplicarse el riesgo por 350.

El cuadro más característico en las personas esplenectomizadas es la sepsis fulminante del esplenectomizado, que puede presentar una alta letalidad (del 50 al 70% durante las primeras 48 horas)[160]. El riesgo de presentar este cuadro se estima entre 0,18-0,89/100 personas por año[161,162] y su letalidad es hasta 600 veces mayor que la observada en población general[163]; el riesgo acumulado de presentar este cuadro a lo largo de la vida puede ser del 5%[3]. El riesgo es máximo durante los dos primeros años tras la esplenectomía pero permanece de por vida"[164]. El riesgo de otras infecciones (meningitis, sepsis o neumonía que requiere hospitalización) también está incrementado, con una incidencia de hasta 7,16/100 personas por año.

Es importante que las personas en esta situación sean informadas del riesgo aumentado de infección grave bacteriana que presentan incluso a pesar de haber sido correctamente vacunadas[165].

Recomendaciones de vacunación en personas con asplenia

La vacunación de las personas asplénicas se contempló en el documento de "Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004"[166], así como en el documento de "Recomendaciones de utilización de la vacunas frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B" y en "Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo"[167].

En aquellas patologías en que la esplenectomía se acompaña de radio o quimioterapia, se administrarán las vacunas recomendadas 2 semanas antes del comienzo o 3 meses después de la finalización del mismo. Las dosis administradas durante la quimioterapia no se consideran efectivas. Si se prevé que la quimioterapia pueda ser de larga duración se podría valorar el inicio de la vacunación a pesar de que la respuesta pueda ser menor. En ese caso, deberá vacunarse de nuevo una vez finalizada la quimioterapia.

En caso de esplenectomía programada las vacunas se deben administrar al menos 2 semanas antes de la misma. En caso de esplenectomía urgente se vacunará como mínimo 2 semanas después de la misma, siempre que se prevea que la persona va a volver a consulta. En caso contrario se vacunará al alta[168].

Las vacunas se pueden administrar simultáneamente.

Todas las guías y documentos revisados coinciden[,,,,,169] respecto a las vacunas recomendadas, con pequeñas diferencias en cuanto a la pauta de vacunación y el preparado a utilizar. Las vacunas específicamente recomendadas en este grupo de personas son la vacuna frente al neumococo, Hib, meningococo y gripe (tabla 12).

- **Neumococo:** Se recomienda la vacunación frente a neumococo con pauta secuencial de vacuna conjugada y polisacárida (VNC+VNP23). Se ha comprobado que ambas vacunas son inmunógenas en estas personas y que la pauta secuencial puede aumentar los títulos de anticuerpos frente a los serotipos vacunales'. Respecto a las vacunas conjugadas se preferirá el uso de vacunas de amplio espectro. Se recomienda la vacunación secuencial con ambas vacunas conjugada y polisacarida (VNC+VNP23), respetando los intervalos mínimos entre dosis y tipo de vacuna.

  La pauta de vacunación depende de la edad de la persona y de si se ha vacunado previamente[46]: pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida seguida de VNP23 a partir de los 2 años de edad; entre los 2 y 6 años de edad, se administrarán 2 dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) de haber recibido la última dosis de VNC13; a partir de los 6 años, se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con un intervalo recomendado de 12 meses (mínimo de 8 semanas) –ver explicación intervalo 12 meses-. En todas las situaciones se administrará una dosis de VNP23 que se repetirá 5 años después.

  En caso de que hubieran recibido previamente VNP23, se administrará una dosis de VNC13 al menos 12 meses más tarde desde la última dosis..

- **Meningococo**: Se recomienda la vacunación antimeningocócica conjugada tetravalente (MenACWY) y la vacuna antimeningocócica B (MenB). Los casos de EMI en España están causados fundamentalmente por el serogrupo B, seguidos por los serogrupos C, Y y W con 22, 11 y 9 casos respectivamente durante la temporada 2016-2017 (datos provisionales)[170], lo que justifica el uso de vacuna MenACWY para estas personas que presentan mayor riesgo de EMI. La primovacunación con dos dosis se fundamenta en la menor respuesta observada tras la vacunación con vacuna conjugada frente al serogrupo C (20% no alcanzaron títulos protectores con una dosis), siendo parcialmente resuelta tras la administración de una segunda dosis (sólo 7% no alcanzaron títulos protectores tras la administración de la segunda dosis)[171]. Se recomienda la administración de una dosis de recuerdo a los 5 años con la vacuna MenACWY.

- ***H. influenzae* tipo b**: Se recomienda la administración de una dosis única de vacuna frente al Hib independientemente de la vacunación previa.

- **Gripe**: Se recomienda la vacunación anual. Se ha asociado la vacunación de personas con asplenia con una reducción del 54% del riesgo de muerte.

El resto de las vacunas debe administrarse siguiendo el calendario de vacunación vigente. La asplenia por sí misma no contraindica ninguna vacunación.

Se recomienda la vacunación anual frente a la gripe en los contactos de estas personas.

Tabla 12. *Pautas recomendadas de vacunación en personas con asplenia anatómica o con disfunción esplénica grave en función de la edad*

Vacuna	Edad	Vacuna recomendada	Pauta	Dosis de recuerdo
Neumococo	2- 24 meses	VNC	Según la edad. Pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida. Recibirán 1 dosis de vacuna polisacárida (VNP23) a partir de los 2 años de edad	VNP23; 5 años desde la dosis anterior*
	2- 6 años	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: 2 dosis de vacuna conjugada (VNC13) separadas 8 semanas y 1 dosis de vacuna polisacárida (VNP23) a los 12 meses (mínimo 8 semanas) tras última dosis de VNC13	
	>6 años y adultos	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: VNC13+VNP23 (intervalo 12 meses, mínimo 8 semanas)	
MenACWY	2-11 meses	MenACWY-T	2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas. Recuerdo a los 12-15 meses	A los 5 años**
	12-23 meses	MenACWY-T	2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas.	
	A partir de los 2 años de edad	MenACWY-T o MenACWY-CRM_{197}		
MenB	2-5 meses	MenB 4C	3 dosis, intervalo mínimo 4 semanas. Recuerdo a los 12-15 meses.	Valorar***
	6-11 meses	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas. Recuerdo 2º año vida, separado al menos 8 semanas serie primaria.	
	12-23 meses	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas. Recuerdo separado al menos 12-23 meses serie primaria.	
	2-10 años	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas	
	>10 años	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 4 semanas	
		MenB fHbp	3 dosis, pauta 0, 2, 6 meses	
Hib	<5 años		Vacunación rutinaria según la edad. Si la patología sobreviene 12 meses después de completada la vacunación, recibirá una dosis adicional	
	>5 años y adultos		Una dosis única independientemente de la vacunación anterior	
Gripe	≥6 meses		1 dosis anual	

MenACWY-T: vacuna MenACWY conjugada a toxoide tetánico**.** **MenACWY-CRM_{197}**: vacuna MenACWY conjugada a la proteína CRM_{197} de *C. diphtheriae*. **MenB 4C:** vacuna de 4 componentes frente a meningococo de serogrupo B. **MenB fHbp:** vacuna de proteínas fHbp frente a meningococo de serogrupo B. Ver características de vacunas en anexo 1.

*En menores de 65 años una dosis adicional al cumplir 65 años (intervalo mínimo de 5 años respecto a la dosis anterior de vacuna polisacárida). Si se considera necesario se pueden administrar dosis de recuerdo con un intervalo ≥5 años entre dosis

**Se revisará la evidencia disponible sobre la necesidad de administrar dosis de recuerdo posteriores

*** Se valorará la administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a serogrupo B en función de la evidencia

1.3.3. Trasplante de organo sólido (TOS)

Jaime Jesús Pérez Martín y José Antonio Navarro Alonso

En España se realizaron 4.821 trasplantes de órgano sólido (TOS) durante el año 2016[172]. Las personas con TOS requieren un tratamiento inmunosupresor permanente para evitar posibles rechazos; esto se traduce en una disminución de la inmunidad humoral y celular que aumenta el riesgo de infección[173]. El tratamiento inmunosupresor varía de forma importante en función del órgano trasplantado[174], el grado de inmunosupresión suele ser mayor durante los 3 a 6 primeros meses tras el trasplante y menor después del primer año. La inmunosupresión suele ser menor después de un trasplante renal y más importante con el trasplante cardiaco o hepático y tras un trasplante pulmonar o de intestino delgado[175]. Adicionalmente, en función de la enfermedad crónica que haya motivado el trasplante y los tratamientos asociados, una parte de estas personas puede presentar una inmunodepresión previa al trasplante. Esta situación es la que obliga a protegerles frente a enfermedades inmunoprevenibles.

Se estima que en los dos primeros años tras un trasplante hepático en la infancia, 1 de cada 6 menores precisará hospitalización por una enfermedad inmunoprevenible que se puede asociar con rechazo del injerto e incluso fallecimiento[176]. Aun así, muchas personas candidatas a trasplante no tienen actualizado el calendario de vacunación y, adicionalmente, son muy heterogéneas las recomendaciones de vacunación para este grupo[177]. Entre las infecciones prevenibles por vacunación más frecuentes en la persona trasplantada se encuentran la gripe, la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), la infección por VVZ (especialmente herpes zóster) y hepatitis B[178].

La vacunación de las personas con TOS se contempló en el documento de vacunación en adultos del año 2004, así como en el documento de "Revisión de las recomendaciones de vacunación frente a varicela en grupos de riesgo" de la propia Ponencia de Vacunas[179] y en el de "Utilización de la vacuna de neumococo en grupos de riesgo".

La detección de anticuerpos antes de la vacunación determinará la necesidad o no de vacunación de la persona candidata a trasplante o trasplantada respecto a la patología frente a la que se recomienda su determinación. Los anticuerpos postvacunales indican la respuesta a la vacunación y pueden motivar la revacunación en algunos casos (hepatitis B) mientras que en otros (sarampión, varicela) únicamente indican la susceptibilidad de la persona frente a estas patologías de cara al manejo frente a una posible exposición a las mismas. Las indicaciones de cuando realizar serología se encuentran especificadas en las tablas 13 y 14.

Recomendaciones de vacunación en personas con TOS

Las recomendaciones se estructuran en la población infantil y adolescente, y en la edad adulta (mayor de 18 años) y convivientes (incluye sanitarios). En las tablas 13, 14 y 15 se incluyen las vacunas de uso más habitual en las personas con TOS y sus convivientes.

1. Vacunas vivas atenuadas.

Están contraindicadas en el postrasplante. En el periodo pretrasplante habrá que valorar previamente la susceptibilidad y evaluar la vacunación en función de la situación clínica de la persona.

El **sarampión** es especialmente grave en las personas con inmunodeficiencias, con un mayor riesgo de encefalitis; por ello la vacunación con triple vírica está indicada en el pretrasplante en susceptibles y en ausencia de contraindicaciones específicas (tablas 13 y 14). De la misma forma, la **varicela** puede originar un cuadro grave en la persona trasplantada por lo que se recomienda

la vacunación en la persona no inmune en el periodo previo al trasplante[180]. Las vacunas atenuadas deben administrarse con un periodo mínimo de 4 semanas previamente al trasplante.

2. Vacunas inactivadas:

- **Gripe**: Las personas con TOS presentan un mayor riesgo de enfermedad grave o muerte causada por gripe por lo que se recomienda la vacunación anual frente a la gripe con vacuna inactivada a partir de los 6 meses de vida. La vacuna atenuada frente a la gripe está contraindicada en la persona trasplantada y en sus convivientes. En algunas publicaciones se ha comprobado que la vacunación con dos dosis separadas 5 semanas consigue mayores tasas de seroconversión[181]. En este sentido algunas guías recomiendan la vacunación con dos dosis separadas 4 semanas la primera temporada de gripel que se vacune a la persona trasplantada.

  Si se lleva a cabo el trasplante en temporada gripal se recomienda la administración de vacuna inactivada 1 mes tras la intervención y si es fuera de temporada se recomienda transcurridos 3-6 meses'.

- **Neumococo**: Las infecciones neumocócicas son más frecuentes en personas trasplantadas que en la población general, mostrando una mayor incidencia de estas infecciones en personas con trasplante de corazón (36/1000 pacientes-año) y de riñón (28/1000 pacientes-año) que en la población general (0,24/1000 pacientes-año)'[182], considerándose en general que las personas trasplantadas presentan 13 veces más riesgo de enfermedad neumocócica que la población general[183].

  Se recomienda la vacunación secuencial con ambas vacunas conjugada y polisacárida (VNC+VNP23), respetando los intervalos mínimos entre dosis y tipo de vacuna.

  La pauta de vacunación depende de la edad de la persona y de si se ha vacunado previamente. pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida seguida de VNP23 a partir de los 2 años de edad; entre los 2 y 6 años de edad, se administrarán 2 dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) de haber recibido la última dosis de VNC13; a partir de los 6 años, se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con un intervalo recomendado de 12 meses (mínimo de 8 semanas) – ver explicación intervalo-. En todas las situaciones se administrará una dosis de VNP23 que se repetirá 5 años después.

  En caso de que hubieran recibido previamente VNP23, se administrará una dosis de VNC13 al menos 12 meses más tarde desde la última dosis.

- **Virus del Papiloma Humano (VPH)**: El riesgo de cánceres relacionados con el VPH se ve incrementado en mujeres trasplantadas. Un estudio realizado en Holanda estimó un aumento de riesgo de 5 veces para el cáncer de cérvix, 41 para el de vulva y 122 para el de ano, en Corea del Sur la estimación del riesgo fue de 3,5 veces superior que en la población general. Resultados similares se observaron para los cánceres relacionados con el VPH en Estados Unidos, salvo en el caso del cáncer de cérvix invasivo, lo que se atribuyó al éxito del cribado de cáncer de cérvix en esta población[184,185]. En una cohorte de personas adultas jóvenes (18-35 años) vacunadas con la vacuna cuadrivalente, al menos 3 meses después del trasplante, se observó una respuesta del 63,2 y el 52,6% frente a los genotipos 16 y 18, respectivamente[186]

  Se recomienda la vacunación frente a VPH en mujeres hasta los 26 años, con pauta 0, 1-2 y 6 meses[3].

- **Hepatitis B**: El riesgo de infección crónica, cirrosis hepática y hepatocarcionoma aumenta en las personas trasplantadas. En algunas situaciones hay riesgo de transmisión del VHB a

través de la donación de un órgano infectado; la transmisión puede producirse tanto en donantes AgHBs+ como en AgHBs- y anti-HBc+; además existe el riesgo de reactivación de hepatitis B en el receptor AgHBs- y anti-HBc+. La respuesta a la vacuna de la hepatitis B es menor en personas trasplantadas por lo que la vacunación debe hacerse lo antes posible aunque en caso de no haberse podido hacer en el pretrasplante se realizará trascurridos 6 meses tras el mismo (tablas 13 y 14). Se realizará serología previa y posteriormente a la vacunación.

- **Hepatitis A**: la vacunación se recomienda en las personas subsidiarias de trasplante hepático y en hepatópatas o pertenecientes a grupos de riesgo[187]. La seroconversión en personas con cirrosis compensada se ha estimado en un 98% frente al 66% de respondedores entre aquellas con cirrosis descompensada por lo que la vacunación debe realizarse en estos casos lo antes posible. Se realizará serología postvacunal valorándose la administración de dosis de recuerdo en las personas que no responden'.
- **Herpes zóster (HZ)**: El riesgo de herpes zóster (HZ) se ve incrementado en las personas con trasplantes, con una incidencia estimada de 27-55 casos/1.000 personas-año[188]. Recientemente se ha autorizado una vacuna de subunidades (HZ/su) que contiene glicoproteína E de VVZ obtenida por técnica de recombinación de ADN y adyuvante AS01B (gE/AS01B). Se recomienda la utilización de esta vacuna HZ/su en personas con TOS en cuanto esté disponible en España (presumiblemente a partir del año 2020). A medida que se vaya disponiendo de información se determinará la pauta más adecuada y el momento idóneo de vacunación.

El resto de las vacunas debe aplicarse en función del calendario de vacunación vigente, teniendo en cuenta que las vacunas atenuadas estarán contraindicadas con posterioridad al trasplante.

Pauta y momento de administración de las vacunas

Idealmente se administrarán todas las vacunas necesarias antes de la realización del trasplante. En el caso de personas con enfermedad renal, si se puede prever, se vacunará antes de entrar en diálisis y en el resto de TOS se iniciará la vacunación cuando se prevea que la evolución clínica puede llevar al trasplante o, en su defecto, al incorporarse a la lista de trasplante.

Es importante destacar que las vacunas vivas atenuadas (triple vírica, varicela, HZ, etc.), como se ha comentado anteriormente, sólo podrán administrarse previamente al trasplante. Estas vacunas están contraindicadas con posterioridad al mismo, en las 4 semanas previas y en situaciones en las que la patología de base requiera de tratamiento inmunosupresor. Las gammaglobulinas y productos hemáticos pueden interferir con las vacunas vivas atenuadas, por lo que antes de su administración se debe respetar un intervalo variable en función de la dosis y el producto administrado[189].

El resto de vacunas no atenuadas (hepatitis B, gripe, etc.) se podrán administrar tanto antes como posteriormente al trasplante. Ya que la respuesta inmune será superior previamente al mismo se deben realizar todos los esfuerzos necesarios para completar la vacunación antes del trasplante.

Se debe evitar la administración de vacunas en los periodos de máxima inmunosupresión (periodo inmediatamente posterior al trasplante y los de posible rechazo del órgano trasplantado). Una aproximación prudente es retrasar la vacunación hasta que hayan transcurrido 6 meses desde el trasplante salvo que exista riesgo de trasmisión de la enfermedad en cuyo caso es necesaria la valoración individual del balance riesgo/beneficio.

Una de las preocupaciones principales de la vacunación en las personas trasplantadas es la seguridad, así como si la vacunación puede motivar un posible rechazo del órgano trasplantado. A este respecto destacar que todas las revisiones realizadas hasta el momento coinciden en la

seguridad de las vacunas en personas trasplantadas, teniendo siempre en cuenta las contraindicaciones ya expuestas de las vacunas atenuadas. Ningún estudio ha podido demostrar la relación entre la vacunación y el rechazo, cuestión que si se ha podido probar con la infección de gripe[7].

Conviene recordar la importancia de revisar el estado inmune de los convivientes con un persona trasplantada y vacunar si está indicado. El personal sanitario que atiende a estas personas debe seguir las mismas pautas de vacunación.

En situaciones de posible exposición al virus de la rabia se realizará profilaxis post-exposición como se describe en el apartado 1.1. Introducción y generalidades de vacunación en inmunodeficiencias[7].

En las tablas 13, 14 y 15 figuran la información detallada sobre las vacunas y pautas para su administración.

Tabla 13. *Vacunación en TOS pediátricos*[1]

Vacuna	Recomendación		Determinación anticuerpos (postvacunación)[3]	Notas
	Pretrasplante	Postrasplante[2]		
Gripe	A partir de 6 meses de edad	Vacunación anual	No	Vacuna inactivada (según FT)
Triple vírica[4]	Sí. 2 dosis (0, 4 semanas)	Contraindicada	Postvacunación	
Varicela[4]	Sí. 2 dosis (0, 4 semanas)	Contraindicada	Postvacunación[5]	Vacunar si no presenta historia de padecimiento previo confirmado. Utilizar siempre preparado monovalente (no usar vacuna tetravírica)
Hepatitis B	Sí. 3 dosis (0, 1 y 6 meses)	Sí. 3 dosis (0, 1 y 6 meses)	Postvacunación[6]	Vacuna frente a la hepatitis B de adulto en postrasplante. Se puede valorar pauta acelerada (0, 1, 2, 12 meses). Si no respondedor revacunar con 3 dosis adicionales
Hepatitis A	Si recomendada 2 dosis (0, 6 meses)	2 dosis (0, 6 meses)	Postvacunación	La vacunación se indica únicamente en menores que presenten otros factores de riesgo (hepatopatías, etc.)
DTPa/dTpa	Según calendario de vacunación infantil		No	
VPI	Según calendario de vacunación infantil		No	
Hib	Según calendario de vacunación infantil		No	
Neumococo	Sí. Pauta secuencial	Sí. Pauta secuencial	No	Pauta secuencial de vacuna neumocócica conjugada y polisacárida. Esta última a partir de los 2 años. Se recomienda usar las vacunas conjugadas de amplio espectro Pauta según edad de vacunación
Meningococo	Según calendario de vacunación infantil		No	Vacuna frente al meningococo C.
VPH	Según calendario de vacunación infantil		No	Utilizar siempre pauta de 3 dosis (0, 1-2, 6 meses)

[1] No será necesaria la vacunación si el menor recibió en su momento las vacunas del calendario infantil vigente. Se actualizará el calendario en función de la edad.

[2] Se prefiere la vacunación pretrasplante. Se vacunará después del trasplante cuando no se haya podido hacer con anterioridad o cuando se requiera repetir la vacunación. Se recomienda respetar un intervalo de 6 meses tras el trasplante para reiniciar la vacunación. En vacunación antigripal este intervalo puede ser de 1 mes si coincide con la temporada de gripe.

[3] La determinación de anticuerpos se realizará 1-3 meses después de completar la vacunación.

[4] Se puede adelantar la administración a los 9 meses de edad. Si no se ha trasplantado a los 12 meses se le administrará una segunda dosis a esa edad.

[5] Se requieren técnicas de alta sensibilidad como la fluorescencia indirecta contra antígeno de membrana (FAMA).

[6] Si se ha vacunado pretrasplante, se recomienda hacer una serología de control a los 12 meses del trasplante para valorar la necesidad de administración de una dosis de recuerdo.

Tabla 14. *Vacunación en personas adultas con TOS*

Vacuna	Recomendación		Determinación anticuerpos (pre/post vacunación)	Notas
	Pretrasplante[1]	Postrasplante[2]		
Gripe	Sí	Sí (anual)	No	Vacuna inactivada
Triple vírica	Si	Contraindicada	Pre[3] y postvacunación	
Varicela	Sí. 2 dosis (0, 4 semanas)	Contraindicada	Pre y postvacunación	Utilizar siempre preparado monovalente (no usar vacuna tetravírica)
HZ/su	Sí	Sí	No	Se determinará más adelante la pauta más adecuada y el momento idóneo de vacunación
Hepatitis B	Sí. 4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses)	Sí. 4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses)	Pre y postvacunación	Vacuna frente a la hepatitis B de 40µg o con adyuvante AS04C Si no respondedor administrar dos dosis adicionales[4]
Hepatitis A	Si recomendada 2 dosis (0, 6 meses)	Si recomendada. 2 dosis (0, 6 meses)	Pre y postvacunación	La vacunación se recomienda únicamente en personas que presenten otros factores de riesgo (trasplante hepático, hepatopatías, etc.)
dTpa	Sí. 1 dosis	Sí. 1 dosis	No	No vacunación durante los 10 últimos años
Neumococo	Sí. Pauta secuencial	Sí. Pauta secuencial	No	Pauta secuencial: VNC13+VNP23 (intervalo mínimo 8 semanas) VNP23; 5 años desde la dosis anterior[5]
VPH	Si no vacunada	Si no vacunada	No	En mujeres, hasta los 26 años

[1] Es necesario valorar el estado de vacunación previo documentado

[2] Se prefiere la vacunación pretrasplante. Se vacunará después del trasplante en aquellos casos que no se haya podido hacer con anterioridad o en casos que se requiera repetir la vacunación. Se recomienda respetar un intervalo de 6 meses tras el trasplante para reiniciar la vacunación. En relación a la vacunación antigripal este intervalo puede ser de 1 mes si coincide con la temporada de gripe.

[3] Si es previsible la realización de un trasplante de forma rápida se puede valorar la vacunación con la primera dosis de estas vacunas el mismo día que se haga la extracción para la determinación de anticuerpos. La administración de la segunda dosis dependerá del resultado de la serología previa.

[4] No respondedor valorar inmunoprofilaxis ante posibles exposiciones.

[5] En menores de 65 años una dosis adicional al cumplir 65 años (intervalo mínimo de 5 años respecto a la anterior dosis de VNP23). Si se considera necesario se pueden administrar dosis de recuerdo con un intervalo ≥5 años entre dosis.

Tabla 15. *Vacunación en convivientes de personas con TOS (incluido personal sanitario)*

Vacuna	Recomendación
Gripe	Anual
Triple vírica	Sin antecedentes previos documentados de vacunación, realizar determinación serológica de sarampión y si susceptible vacunar con 2 dosis (0, 4 semanas)
Varicela	Sin antecedentes previos documentados de vacunación, realizar determinación serológica y si susceptible vacunar con 2 dosis (0, 4 semanas) En caso de aparecer exantema tras vacunación en convivientes/personal sanitario se recomienda como precaución separar a la persona trasplantada hasta que se sequen las lesiones en la persona vacunada

1.3.4. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

Jaime Jesús Pérez Martín, José Antonio Navarro Alonso e Inmaculada Heras Fernando.

Los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) constituyen hoy en día una terapéutica establecida para gran variedad de enfermedades congénitas y adquiridas que afectan a la médula ósea[190]. En el mundo se realizan unos 40.000 TPH, la mayoría de ellos con supervivencia a largo plazo[191]. En España se realizaron 3.068 TPH durante el año 2015, de ellos 1.880 autólogos.

Los TPH pueden proceder de sangre periférica, médula ósea o sangre de cordón umbilical. La inmunidad protectora frente a enfermedades inmunoprevenibles se pierde total o parcialmente después de un TPH ya sea autólogo o alogénico[192].

La pérdida de la inmunidad producida en el trasplante alogénico es debida a una combinación del régimen de acondicionamiento previo al trasplante, la posible enfermedad injerto contra huésped (EICH) y el tratamiento inmunosupresor posterior al trasplante. La persistencia de la inmunosupresión es frecuente, particularmente en personas con EICH crónico.

En los trasplantes autólogos también existe una inmunosupresión debido a las altas dosis de quimio y radioterapia, pero la EICH no es una preocupación en estos casos. La recuperación de la inmunidad es mucho más lenta que la recuperación de la hematopoyesis. En la mayoría de los casos los trasplantes autólogos recobrarán la inmunidad más rápidamente que los alogénicos[193]. Las personas que reciben trasplante alogénico recuperan la inmunidad después de 1 a 2 años del trasplante, siempre que no presenten EICH y no reciban tratamiento inmunosupresor[194]. En general los linfocitos T capaces de responder a nuevos antígenos tardan en generarse entre 6 y 12 meses desde el trasplante, de forma más temprana en la infancia que en la edad adulta. Los linfocitos B, ausentes durante los tres primeros meses, o incluso 6 en caso de tratamiento con rituximab, requieren un año para la reconstitución[195]. La respuesta a antígenos polisacáridos tarda más tiempo en recuperarse que la respuesta a antígenos proteicos.

La EICH crónica se asocia con una hipoesplenia funcional de intensidad variable y aumenta el riesgo de infección por bacterias capsuladas, especialmente neumococo.

Recomendaciones de vacunación en personas con TPH

La vacunación de las personas con TPH se contempló en los documentos “Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004” y en “Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo”.

Por motivos prácticos y escasez de datos publicados, las diferentes guías y protocolos recomiendan las mismas vacunaciones independientemente del tipo de trasplante (autólogo o alogénico), fuente de los progenitores hematopoyéticos (sangre periférica, médula o cordón umbilical) y régimen de acondicionamiento recibido. El momento de inicio de la vacunación puede individualizarse en función de la evolución clínica de la persona y la valoración realizada por el personal sanitario especialista[196,197].

Las personas trasplantadas requieren repetición completa de la vacunación porque la ablación de las células hematopoyéticas en la médula ósea elimina la memoria inmune. Deben recibir pautas de primovacunación por lo que, salvo en el caso del sarampión y la varicela (ver más adelante), no se requiere estudio serológico prevacunación. La respuesta inmune a las vacunas inactivadas es normalmente pobre durante los primeros 6 meses tras el trasplante. Aunque algunos autores sugieren que para algunas patologías inmunoprevenibles, la vacunación del donante podría mejorar la respuesta a la vacunación posterior del receptor, meta-análisis recientes concluyen que los datos publicados son, en general, de escasa calidad, por lo que no puede recomendarse la vacunación universal del donante en base a la evidencia y a aspectos éticos y de seguridad[198].

En general, en estas personas se observa una desaparición de anticuerpos frente a microorganismos causantes de enfermedades inmnunoprevenibles, más acusada cuando la inmunidad se había adquirido mediante vacunación. Las infecciones causadas por neumococo, *H. influenzae* tipo b (Hib), gripe, sarampión o varicela presentan un aumento de gravedad en estas personas, lo que motiva que la revacunación se realice tan pronto como sea posible. La desaparición de anticuerpos puede ser progresiva tras el TPH por lo que la presencia de anticuerpos previos por vacunas inactivadas no debe tenerse en cuenta y se debe revacunar.

Las vacunas inactivadas, de subunidades o producidas por tecnología de recombinación de ADN pueden no ser eficaces en la inmunización post-TPH, sin embargo no se asocian con efectos adversos de relevancia. Las vacunas con microorganismos vivos atenuados pueden producir efectos adversos indeseables en personas con inmunodeficiencias y estarán contraindicadas de forma general, salvo lo dispuesto más adelante.

No existen diferencias importantes respecto a la vacunación de personas con TPH en la infancia y en la edad adulta; las mayores diferencias radican en que la vacuna neumocócica polisacárida no se podrá administrar en menores de 2 años, la vacuna frente al VPH está indicada específicamente en las niñas según su edad (y hasta los 26 años) y la vacunación frente a la gripe se recomiendan 2 dosis en menores de 6 meses a 8 años que se vacunen por primera vez"; esta recomendación se hace extensiva en alguna guía a todas las personas que se vacunen por primera vez tras el TPH.

Son numerosos los protocolos existentes de vacunación. Un protocolo adecuado debe ofrecer una protección temprana frente a neumococo y resto de antígenos, facilitando la inmunización de la persona mediante la administración de vacunas combinadas y el uso de vacunas de alta carga frente a difteria y tosferina también en población adulta. Todo lo anterior, sumado a la seguridad de las vacunas inactivadas en estas personas, hace que el protocolo que se presenta sea el elegido para su implantación en nuestro país. En la tabla 16 se muestran las recomendaciones de vacunación en las personas sometidas a TPH y en la tabla 17 las recomendaciones de vacunación en convivientes de estas personas.

1. Vacunas vivas atenuadas.

- **Triple vírica:** En ausencia de repetición de la vacunación la mayoría de las personas con TPH retornarán a ser susceptibles al sarampión en los cinco primeros años posteriores al trasplante. La vacunación debe hacerse en peronas seronegativas, trascurridos al menos 2 años del trasplante, 1 año sin tratamiento inmunosupresor, 8-11 meses sin haber recibido inmunoglobulinas sistémicas y sin EICH". El periodo del año sin tratamiento inmunosupresor se puede rebajar hasta los 3 meses en caso de brote comunitario. Debe tenerse en cuenta el periodo trascurrido desde la última administración de inmunoglobulinas, entre 8 y 11 meses según la dosis (al menos 8 meses para una dosis de Inmunoglobulinas de 400 mg/kg y 11 meses para dosis de 2 g/kg).

  Se administrarán 2 dosis separadas 4 semanas. La eficacia de las dos dosis de TV es del 97% para sarampión, 88% para parotiditis y 90% para rubeola.

- **Varicela:** los datos sobre seguridad de las vacunas frente a la varicela en estas personas son escasos. La vacunación se puede llevar a cabo valorando el balance riesgo/beneficio 2 años o más después del trasplante, en personas seronegativas, en ausencia de tratamiento inmunosupresor durante 1 año y 8-11 meses sin haber recibido inmunoglobulinas sistémicas y sin EICH. La pauta será de 2 dosis separadas 8 semanas. Es de extremada importancia comprobar el estado inmune de los contactos de estas personas así como del personal sanitario que las atienden. En personas que reciben tratamiento antiviral (aciclovir, famciclovir, valaciclovir) debe suspenderse el mismo al menos 1 día antes de la vacunación y hasta 2 semanas después. En algunas publicaciones

se recomienda la vacunación únicamente en personas seronegativas, no vacunadas previamente y sin antecedentes previos de padecimiento[37,].

2. Vacunas inactivadas:

- **Neumococo:** Las personas con TPH tienen un mayor riesgo de enfermedad neumocócica que puede ser letal. Se ha descrito una incidencia acumulada durante el primer año de entre el 1 y 10%[199,200]. El riesgo es mayor en trasplante alogénico (590/100.000) respecto al autólogo (199/100.000) aunque significativamente mayor que en controles apareados sin trasplante (11,5/100.000). La vacuna VNP23 no es inmunógena durante el primer año del trasplante, sin embargo una dosis de esta vacuna administrada después de la vacuna conjugada puede aumentar el título de anticuerpos alcanzados previamente[201]. Se ha observado una respuesta a la vacuna conjugada similar a los 3 y 9 meses por lo que se prefiere la vacunación temprana con la vacuna conjugada. Se recomienda un intervalo de separación entre la vacuna conjugada y la polisacárida superior a 4 semanas[202].

  Se recomienda comenzar la vacunación a los tres meses del trasplante con tres dosis de VNC13 (3, 4 y 5 meses) y un recuerdo con VNP23 a los 12 meses del trasplante –ver explicación intervalo-. En caso de presentar EICH activa se recomienda sustituir VNP23 (porque es improbable que respondan a la vacuna) por una cuarta dosis de VNC13[3] (tabla 16).

  Se administrará una dosis de recuerdo con VNP23 a los 5 años.

- **Gripe:** La gripe puede asociarse con una mortalidad del 15% en personas no tratados con fármacos antivirales, pudiendo persistir este riesgo a lo largo de la vida[203].

  La vacunación se realizará a partir del sexto mes postrasplante pudiendo adelantarse al tercer o cuarto mes en caso de epidemia de gripe. En caso de administrar una dosis antes del sexto mes postrasplante, se recomienda administrar una segunda dosis a las 4 semanas. La vacunación debe realizarse anualmente y de por vida. La vacuna atenuada está contraindicada y debe evitarse en su entorno. En menores de 6 meses a 8 años que se vacunen por primera vez frente a la gripe se recomiendan 2 dosis separadas 1 mes.

- **Meningococo**: Aunque no hay datos epidemiológicos de aumento de enfermedad meningocócica invasora (EMI) en estas personas, el riesgo de EMI puede estar aumentado debido a la asplenia funcional que presentan. Los datos sobre la inmunogenicidad de las vacunas meningocócicas en estas personas son escasos, pero debido al riesgo aumentado se aconseja su uso según pauta descrita en la tabla 16. Se recomienda el uso de la vacuna conjugada tetravalente (2 dosis) y la vacuna frente a meningococo de serogrupo B (2 dosis).

- **Difteria, tétanos y tosferina**: La pérdida de la inmunidad justifica la repetición de la vacunación de estas personas. Se recomienda el uso de vacuna pediátrica en todas las edades, debido a la mayor carga antigénica y la seguridad aceptable de estas vacunas en las personas con inmunodeficiencias.

  Poliomielitis: Se observa una pérdida de la inmunidad tras el trasplante requiriendo repetición de la vacunación con pauta similar a la de la vacuna tétanos-difteria. Se debe usar vacuna inactivada, evitándose el uso de la vacuna oral (no comercializada en España) incluso entre los convivientes de la persona enferma.

  Hib: Las infecciones pulmonares por Hib son más frecuentes entre los 3 y 12 meses postrasplante. La respuesta a la vacuna es mejor a partir de los 6 meses del trasplante[204].

Hepatitis B: El riesgo de cronificación de la hepatitis B en personas con TPH está aumentado. Se recomienda la realización de serología a las 6-8 semanas de la última dosis con administración de una pauta adicional en caso de no observarse seroconversión'.

La pauta recomendada frente a difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis, Hib y hepatitis B es común, recomendándose la vacunación/repetición de la vacunación con vacuna combinada hexavalente con 4 dosis a los 6, 7, 8 y 18 meses del trasplante. La utilización de esta vacuna en mayores de 36 meses no está recogida en las fichas técnicas (tabla 16).

Se realizarán marcadores serológicos de hepatitis B antes de vacunar (anti-HBs, anti-HBc, AgHBs) y 1-4 meses tras la cuarta dosis (anti-HBs). En caso de no respondedores se utilizará la vacuna adyuvada para la volver a vacunar con 3 dosis (pauta 0, 1 y 6 meses).

- **Hepatitis A**: la vacunación se recomienda en personas con hepatopatía o pertenecientes a grupos de riesgo. La pauta de vacunación será con dos dosis a los 12 y 18 meses del trasplante.
- **Virus del Papiloma Humano** (VPH): Las lesiones debidas al VPH son frecuentes en las pacientes con TPH, observándose hasta en un tercio de ellas. El tratamiento inmunosupresor que se administra en los pacientes que presentan EICH constituye un riesgo adicional de desarrollar lesiones preneoplásicas intraepiteliales[47]. Se recomienda la vacunación en mujeres con TPH hasta los 26 años de edad, comenzando a los 12 meses del trasplante y con pauta de 3 dosis[3,165,197].
- **Virus del Papiloma Humano** (VPH): Las lesiones debidas al VPH son frecuentes en las pacientes con TPH, observándose hasta en un tercio de ellas. El tratamiento inmunosupresor que se administra en las pacientes que presentan EICH constituye un riesgo adicional de desarrollar lesiones preneoplásicas intraepiteliales[47]. Se recomienda la vacunación en mujeres con TPH hasta los 26 años de edad, comenzando a los 12 meses del trasplante y con pauta de 3 dosis[3,165,197].
- **Herpes zóster (HZ)**: el riesgo anual de HZ en inmunocompetentes es de 1,2 - 3,4/1.000 personas mientras que en las personas que reciben un trasplante alogénico el 20-59% padecerán esta enfermedad durante los cinco primeros años, con una incidencia de neuralgia posherpética y de neuropatía periférica de hasta el 68%.

  La vacuna atenuada está contraindicada. Recientemente se ha autorizado una vacuna de subunidades (HZ/su) que contiene glicoproteína E de VVZ obtenida por técnica de recombinación de ADN y adyuvante AS01B (gE/AS01B). Se recomienda la utilización de esta vacuna HZ/su en pacientes con TPH en cuanto esté disponible en España. A medida que se vaya disponiendo de información se determinará la pauta más adecuada y el momento idóneo de vacunación.

En situaciones de posible exposición al virus de la rabia se realizará profilaxis post-exposición como se describe en generalidades de vacunación en inmunodeficiencias[7].

Tabla 16. *Calendario de vacunación en pacientes sometidos a TPH**

VACUNAS	MESES TRAS EL TRASPLANTE											Intervalo de tiempo mínimo entre las vacunas
	≥3m	≥4m	≥5m	≥6m	≥7m	≥8 m	≥12m	≥13m	≥14m	≥18m	≥24m	
VNC	1ª	2ª	3ª									1 mes
VNP23[1]							1ª					2 meses tras VNC
DTPa[2]				1ª	2ª	3ª				4ª		1 mes
VPI[2]												1 mes
Hib[2]												1 mes
Hepatitis B[2,3]												1 mes
MenACYW							1ª			2ª		6 meses
MenB (4CMenB)							1ª			2ª		1 mes
Gripe[4]				1ª								
HZ/su	Se determinará más adelante la pauta más adecuada y el momento idóneo de vacunación											
Triple vírica (TV)[5]	No se recomiendan vacunas vivas hasta al menos dos años post-TPH										1ª	2ª dosis un mes más tarde
Varicela[6]											1ª	2ª dosis 2 meses más tarde
Hepatitis A[7]							1ª			2ª		6 meses
VPH[7,8]							1ª	2ª		3ª		

*El momento de inicio de la vacunación puede individualizarse en función de las características de la persona, en casos de comenzar con posterioridad a los tres meses del trasplante, el calendario deberá personalizarse respetando los intervalos mínimos entre las dosis.

[1] En pacientes con EICH crónica donde es improbable que respondan a VNP23, es preferible administrar una 4ª dosis de vacuna conjugada (VNC13).

[2] Se administrará como vacuna combinada hexavalente, esta prescripción está fuera de ficha técnica en los mayores de 24 o 36 meses (según marca comercial).

[3] Se realizarán marcadores antes de vacunar (AgHBs, anti-HBs y anti-HBc). Se debe realizar estudio de anti-HBs 1-2 meses tras la 4ª dosis. Las personas que no respondan deberán revacunarse con vacuna adyuvada o de alta carga (pauta 0, 1 y 6 meses).

[4] En menores de 6 meses a 8 años se recomiendan 2 dosis separadas 4 semanas la primera vez que se vacune.

[5] Vacunación solo en pacientes seronegativos y a partir de los 2 años del TPH y >1 año sin inmunosupresión y al menos 8-11 meses desde la última dosis de inmunoglobulina o de la última dosis de plasma (regla 2, 1, 8) (En determinadas ocasiones se puede flexibilizar el periodo sin inmunosupresión, ver texto).

[6] Salvo que esté disponible la técnica de fluorescencia indirecta contra antígeno de membrana (FAMA) para la serología de VVZ, no se recomienda hacer serología postvacunal debido a los falsos negativos por las técnicas convencionales. En caso de estar disponible FAMA, se recomendará la determinación serológica al menos 1-2 meses tras la 2ª dosis de vacuna.

[7] Las vacunas frente a hepatitis A y VPH se utilizan solo en casos concretos, no en todas las personas sometidas a TPH.

[8] Comenzar 12 meses tras el trasplante, en mujeres hasta los 26 años y con pauta de 3 dosis.

Tabla 17. *Vacunación en convivientes de pacientes con TPH (incluido sanitarios)*

Vacuna	Recomendación
Gripe	Anual
Triple vírica	Sin antecedentes previos documentados de vacunación, realizar determinación serológica (IgG sarampión) y si susceptible vacunar con 2 dosis (0, 4 semanas)
Varicela	Sin antecedentes previos documentados de vacunación, realizar determinación serológica y si susceptible vacunar con 2 dosis (0, 4 semanas) En caso de aparecer exantema tras vacunación en convivientes/personal sanitario se recomienda como precaución separar a la persona trasplantada hasta que se sequen las lesiones en la persona vacunada

1.3.5. Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Jaime Jesús Pérez Martín y José Antonio Navarro Alonso

La terapia antirretroviral de alta eficacia (TAR) ha modificado la evolución natural de la infección por el VIH. A pesar de ello, está justificada la necesidad de vacunación de las personas con infección VIH debido a que presentan un mayor riesgo de infección por enfermedades inmunoprevenibles o de padecer un cuadro de mayor gravedad que las personas sin infección por el VIH[205].

En el año 2016 se estimaron 140.000 [130 000 - 160 000] pacientes con infección por VIH en España, lo que suponía una prevalencia general de 0,4%. El 77% de ellos se encontraría en tratamiento antirretroviral. Afortunadamente la cifra en menores ha descendido y actualmente se estima menos de 100 menores de 14 años VIH positivos[206]. Los datos apuntan a que un 18% de las personas con infección por VIH desconoce que están infectadas[207], en línea con las cifras que se barajan para el conjunto de la Unión Europea (UE)[208].

Durante el año 2016 se notificaron en España 3.353 nuevos diagnósticos de VIH (tasa estimada de 8,6 por 100.000 habitantes), el 83,9% en hombres y con una mediana de edad de 36 años. Los mecanismos de transmisión más frecuentes son los que ocurren en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH), 53,1%, seguida de la heterosexual (26,5%) y la de las personas que se inyectan drogas (PID) (3,6%). Durante ese mismo año se notificaron 412 casos de SIDA, 36,2% en hombres y mujeres heterosexuales, 32% en HSH y 12,6% en PID. Desde el inicio de la epidemia se han notificado en España un total de 86.663 casos de SIDA[209].

Aunque la TAR ha cambiado de forma radical el pronóstico de la infección por el VIH, en el año 2015 se produjeron en España un total de 633 fallecimientos por el VIH y SIDA; de éstos, 513 (81,0 %) se produjeron en hombres y 120 (19,0 %) en mujeres, con una edad media de 51,3 años[210].

El grado de inmunosupresión varía ampliamente entre las personas con infección por el VIH; esta variación se explica fundamentalmente en función del estadio de la enfermedad y de la respuesta al TAR. Un buen indicador de la inmunosupresión que presenta una persona es el recuento de linfocitos CD4. En los menores es fundamental conocer, además de la cifra total, el porcentaje de CD4. Se considera inmunodepresión grave en menores entre 1 y 5 años cuando los linfocitos CD4 representen <15% de linfocitos totales y en mayores de 5 años un porcentaje de CD4 <15% o un recuento de CD4≤200 células/mm^3.

Recomendaciones de vacunación en infección por el VIH

La vacunación de las personas con el VIH positivo se trató en los documentos "Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004", "Revisión de las recomendaciones de vacunación frente a varicela en grupos de riesgo" y "Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo".

En líneas generales, la respuesta inmune a la vacunación es menor en las personas con infección por el VIH, a pesar de la mejora de la respuesta inmune con el tratamiento antirretroviral y decae de forma más rápida que en personas VIH negativas, aunque esto no ocurre en pacientes con CD4 >500. La presencia de elevada carga viral puede disminuir la efectividad de algunas vacunas aunque esto no supone una razón para retrasar la vacunación y, en general, la respuesta presenta una relación directa con el nivel de linfocitos T-CD4.

En la actualidad se inicia TAR a toda persona con infección por el VIH independientemente de los CD4 que tenga. Las personas que reciben TAR no experimentan cambios significativos en la carga viral o en la concentración de linfocitos T después de la administración de vacunas, ya sean atenuadas o inactivadas. No obstante, en pacientes sin TAR se ha observado, ocasionalmente, un aumento transitorio de la carga viral del que no se derivarían consecuencias clínicas. En general, los títulos de anticuerpos por vacunaciones previas se pueden incrementar tras el TAR, incluso sin la necesidad de una dosis de recuerdo. La respuesta a las vacunas es, en general mejores en pacientes con tres o más meses de TAR, específicamente después de la mejora del porcentaje de CD4 (de forma óptima ≥15%) y la reducción de la carga viral (<1000 copias/ml); es por ello que a veces se prefiere esperar a vacunar una vez instaurado el tratamiento antirretroviral, si bien habrá que evaluar el balance riesgo-beneficio que constituye la espera en estas personas.

Las vacunas inactivadas son seguras en estas personas mientras que las vacunas atenuadas triple vírica y varicela están contraindicadas en los estadios de inmunodepresión grave.

Vacunación en menores y adolescentes con infección por el VIH

Como se ha mencionado anteriormente, la transmisión perinatal en España es extraordinariamente infrecuente, lo que hace que las estimaciones en <14 años con infección por el VIH sean de menos de 100 en el momento actual. La población infantil con infección VIH por transmisión perinatal difiere de la población adulta en que la vacunación y la primera exposición a antígenos vacunales ocurren después de la infección por el VIH.

Aunque los menores con el VIH presentan mayor riesgo de enfermedades inmunoprevenibles, la cobertura de vacunación es generalmente inferior a la observada en la población general[211]. A continuación y en la tabla 18 figuran las recomendaciones de vacunación con vacunas inactivadas y atenuadas.

1. **Vacunas inactivadas.** La mayoría de los organismos consultados"[212] recomiendan vacunar a menores con el VIH según el calendario vigente en el país, salvo pequeñas modificaciones del mismo. En España, se recomienda seguir el calendario común de vacunación infantil vigente con las modificaciones que se detallan a continuación:
   - Neumococo. La pauta de vacunación con vacuna conjugada (VNC) será de 3 dosis para primovacunación y una dosis de recuerdo (2, 4, 6 y 11 meses). Además se administrará una dosis de vacuna polisacárida (VNP23) a partir de los 2 años de vida con una dosis de recuerdo transcurridos cinco años desde la dosis anterior.
     - En menores de 2 a 5 años que no se hayan vacunado con anterioridad se administrarán 2 dosis de VNC separadas 8 semanas y posteriormente una dosis de VNP23 (intervalo mínimo 8 semanas). Se administrará una segunda dosis de VNP23 siempre que hayan pasado 5 años desde la dosis anterior.
     - En menores con más de 5 años de edad que no se hayan vacunado se administrará una sola dosis de VNC13 seguida de una dosis de VNP23 (intervalo 12 meses,

mínimo 8 semanas); se administrará una segunda dosis de VNP23 a los 5 años de la primera.

- *H. influenzae* tipo b (Hib). Aunque la vacunación rutinaria frente a Hib no se recomienda en mayores de 5 años, los menores y adolescentes entre 5 y 18 años que no se hayan vacunado con anterioridad recibirán dos dosis de vacuna frente a Hib separadas 4-8 semanas[2].
- Gripe. Se recomienda la vacunación anual a partir de los 6 meses de edad; en la primera temporada que se vacunen se administrarán dos dosis en los menores de 9 años con un intervalo mínimo de 4 semanas. Está contraindicada la vacuna atenuada.
- Hepatitis B. A las 4-8 semanas de finalizar la primovacunación se realizará serología anti-HBs. En quienes no respondan se repetirá la vacunación con 3 dosis (pauta 0, 1 y 6 meses), recomendándose en estos casos la vacuna de adulto'. Se volverá a realizar serología a las 4-8 semanas de completar la vacunación.

  En las personas respondedoras, y si persiste el riesgo incrementado de infección, se debe realizar seguimiento anual y administrar dosis de recuerdo si anti-HBs <10 mUI/ml.
- Hepatitis A. Se recomienda la vacunación en todos los menores con infección por el VIH. La vacuna puede presentar menor inmunogenicidad aunque la pauta indicada es la misma que en los menores sanos: 2 dosis a partir de los 12 meses con un intervalo mínimo de 6 meses entre las dosis.
- VPH. Se vacunará tanto a varones como a mujeres hasta los 26 años de edad y siempre con una pauta de 3 dosis.
- Meningococo. Las personas con el VIH presentan mayor riesgo de enfermedad meningocócica invasiva (EMI). Se recomienda la vacunación con MenACWY en lugar de MenC, a los 2, 4, 12 meses y 12 años. En el caso infrecuente de diagnóstico o infección con el VIH durante la infancia, se adaptará la pauta según edad. Se valorará la necesidad de dosis de recuerdo.

En situaciones de posible exposición al virus de la rabia se realizará profilaxis post-exposición como se describe para personas adultas (a continuación).

2. **Vacunas atenuadas.** Las vacunas atenuadas pueden dar lugar a infección diseminada en caso de inmunosupresión importante en el momento de la vacunación, por lo que estarían contraindicadas en esa situación. En estos casos, cuando la vacunación sea necesaria, en ausencia de vacunación previa o de antecedentes de enfermedad, se esperará a la mejora de la inmunodepresión tras el tratamiento antirretroviral durante 6 meses.

   - Sarampión, rubeola, parotiditis. La vacuna triple vírica debe administrarse en la edad pediátrica y la adolescencia cuando están clínicamente estables durante 6 meses, pero estará contraindicada con inmunodepresión grave. Se administrarán 2 dosis separadas como mínimo 4 semanas, aunque normalmente se respetará la edad de administración (12 meses y 3-4 años). La vacunación está contraindicada en menores con niveles de CD4<200 células/mm^3 o porcentaje de CD4 <15%[212]. Hay poca experiencia en la utilización de la vacuna tetravírica (frente a sarampión, rubeola, parotiditis y varicela)[213], por lo que se preferirá utilizar las vacunas separadas en las personas con el VIH.
   - Varicela. Se recomienda la vacunación frente a varicela en menores clínicamente estables y que no presenten inmunosupresión grave con dos dosis, que deberán administrarse con un intervalo mínimo de 3 meses, aunque la edad recomendada será a los 15 meses y 3-4 años como indica el calendario de vacunación infantil recomendado. La efectividad de la vacuna

de la varicela en menores con el VIH se ha medido en estudios de seguimiento a largo plazo, con una efectividad del 82% para prevenir varicela y del 100% para herpes-zoster. La vacunación estará contraindicada en menores con inmunosupresión grave (entre 1 y 13 años con porcentaje de CD4 <15% y en ≥14 años con recuento de CD4 ≤200/mm^3)[212]. Hay poca experiencia en la utilización de la vacuna tetravírica (triple vírica más varicela), por lo que se preferirá utilizar las vacunas separadas en las personas con el VIH[3].

Tabla 18. *Vacunación en población infantil y adolescente con infección por VIH*

Vacuna	Recomendación	Determinación anticuerpos (pre/post vacunación)	Notas
DTPa/IPV	Si	No	Vacunación de acuerdo al calendario infantil del CISNS
Hib	Sí	No	Vacunación de acuerdo al calendario infantil del CISNS en <5 años, entre 5 y 18 años no vacunados previamente administración de una dosis única
Hepatitis B	Sí	Postvacunación	Vacunación de acuerdo al calendario infantil del CISNS, determinación serológica a las 4-8 semanas, si anti-HBs <10 mUI/ml revacunar con pauta 0, 1 y 6 meses con vacuna para adultos
Neumococo	Sí VNC+VNP23	No	• Niños <2 años: Pauta secuencial: VNC (2, 4, 6 y 11 meses)+VNP23 (a partir de los 24 meses). Dosis de recuerdo de VNP 23, 5 años desde la dosis anterior • Niños 2-5 años no vacunados: 2 dosis de VNC (8 semanas de intervalo)+VNP23 (intervalo de 12 meses, mínimo 8 semanas). Dosis de recuerdo de VNP 23, 5 años desde la dosis anterior • Niños >5 años no vacunados: 1 dosis de VNC13 +VNP23 (intervalo de 12 meses, mínimo 8 semanas). Dosis de recuerdo de VNP 23, 5 años desde la dosis anterior
Gripe	Sí	No	Vacuna inactivada, desde los 6 meses de vida En <9 años primovacunación con 2 dosis (intervalo mínimo 4 semanas)
Hepatitis A	Sí	No	A partir de los 12 meses. Dos dosis pauta 0 y 6 meses
VPH	Sí	No	3 dosis (0,1-2, 6 meses) en niños y niñas
Meningococo	Sí	No	Vacuna MenACWY. En edad <12 meses: pauta 3 dosis (2, 4 y 12 meses). Si edad>12 meses: 1 dosis inicial. Dosis de recuerdo a los 12 años. Se valorará la necesidad de dosis de recuerdo posteriores
Triple vírica	Ver notas	No	Vacunación en niños de 12 meses de acuerdo al calendario infantil si CD4≥200 células/mm^3 o el recuento de CD4≥15%, mantenidos durante al menos 6 meses. Pauta 2 dosis (intervalo mínimo 4 semanas) Contraindicada si niveles de CD4<200 células/mm^3 o el recuento de CD4<15%. No utilizar vacuna tetravírica
Varicela	Ver notas	No	Vacunación en niños de 12 meses de acuerdo al calendario infantil si CD4≥200 células/mm^3 o el recuento de CD4≥15%, mantenidos durante al menos 6 meses. Pauta 2 dosis (intervalo mínimo 3 meses) Contraindicada si niveles de CD4<200 células/mm^3 o el recuento de CD4<15%. No utilizar vacuna tetravírica

Vacunación en población adulta con infección por el VIH

La gran mayoría de las personas con el VIH adquiere la infección durante la edad adulta. Las personas con infección por el VIH tienen una mayor susceptibilidad a algunas infecciones por su inmunodepresión, como la gripe o la infección neumocócica o a una mayor gravedad de la patología. Además, los mismos factores de riesgo que los llevaron a adquirir la infección por el VIH facilitan su exposición a otros patógenos que comparten mecanismo de transmisión, como VHA, VHB o VPH. A continuación y en la tabla 19 figuran las recomendaciones de vacunación clasificadas en vacunas inactivadas y atenuadas.

1. Vacunas inactivadas.

- Neumococo. *S. pneumoniae* es una causa importante de neumonía y ENI en personas con el VIH. La incidencia de ENI ha disminuido desde el uso de TAR pero las personas adultas con el VIH presentan un riesgo 40 veces superior a las VIH negativas; la letalidad también es mayor en estas personas.

  La VNP23 induce un título menor de anticuerpos en pacientes con el VIH, además la duración y la funcionalidad de los mismos también parece estar afectada; esta menor respuesta no ha mejorado por los tratamientos antirretrovirales. La VNC13 es inmunógena en pacientes con el VIH aunque la respuesta es menor que en personas VIH negativas. Por otra parte, la duración de la respuesta se incrementa en pacientes con TAR. En poblaciones de alta incidencia de infección por el VIH se ha alcanzado una eficacia frente a ENI por serotipos vacunales del 74%.

  Se recomienda la vacunación con pauta secuencial (VNC13+VNP23) de pacientes con el VIH con un intervalo de 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) entre ambas dosis y una dosis de recuerdo con VNP23 siempre que hayan transcurrido 5 años desde la anterior. En personas vacunadas con VNP23 con anterioridad se recomienda un intervalo mínimo de 12 meses antes de la vacunación con VNC13 (tabla 19).

- Gripe. La gripe en pacientes VIH positivos se asocia con un aumento de gravedad y un exceso de hospitalizaciones y mortalidad. Los tratamientos antirretrovirales las reducen, aunque permanecen comparables a las de otros grupos de riesgo en los que está recomendada la vacunación frente a la gripe. En estas personas la vacuna frente a la gripe ha demostrado una buena inmunogenicidad y eficacia, mostrando una eficacia en mujeres con el VIH y embarazadas del 58%.

  Se recomienda la vacunación anual frente a la gripe con vacuna inactivada de todas las personas con el VIH mayores de 6 meses. La vacuna atenuada está contraindicada.

- Hepatitis B. La infección por el VIH y otras infecciones de transmisión sexual (ITS) están claramente interrelacionadas, compartiendo riesgos, incidencia y mecanismos de transmisión[214]. Tanto el riesgo de infección por el VHB como el de cronicidad aumenta en pacientes con el VIH, describiéndose infección crónica por VHB a escala mundial en el 5-10%. Las personas coinfectadas con el VIH y el VHB presentan mayor riesgo de progresión a cirrosis, cáncer hepático y mayor mortalidad que las no coinfectadas.

  La vacunación frente a la hepatitis B reduce significativamente el riesgo de infección aguda y crónica por VHB en pacientes con el VIH. La respuesta a la vacuna se ve afectada por la infección por VIH, reduciéndose la tasa de seroconversión, los títulos de anticuerpos y su duración. La tasa de respuesta a la vacuna puede duplicarse con el TAR alcanzando el 60-70% de las personas vacunadas; se ha visto una relación positiva con el porcentaje de linfocitos CD4 y negativa con la carga viral. Se ha descrito una mejor respuesta con la

vacuna de alta dosis (40 µg) (OR=1,96; IC95%: 1,47-2,61) y con la vacuna adyuvada con AS04C[215].

En pacientes VIH positivos con AgHBs y anti-HBs negativos pero con anti-HBc positivos, hay posibilidad de reactivación de infección oculta por el VHB. Algunas guías recomiendan administrar vacunación completa en estas personas cuando presenten anti-HBc positivo de forma aislada y un test negativo de ADN para VHB, siendo necesaria una serología postvacunal.

Se recomienda (tabla 19) realizar inicialmente una serología antes de la vacunación (AgHBs, anti-HBc y anti-HBs). En aquellos casos con serología negativa y sin inmunodepresión se ofrecerá vacunación frente a la hepatitis B con pauta 0, 1, 6 meses. En casos con serología negativa e inmunodepresión se ofrecerá vacunación frente a hepatitis B con vacuna de alta carga (40 µg)[216,217] o adyuvada con AS04 con pauta de 4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses). Se debe realizar serología postvacunal a las 4-8 semanas de la última dosis. En los individuos que no seroconviertan se recomienda repetir la vacunación con tres dosis adicionales a intervalos mensuales. La revacunación se realizará con vacuna adyuvada con AS04 o con vacuna con alta carga (40 µg). En pacientes que no hayan conseguido seroconvertir tras la repetición de la vacunación se recomienda la determinación anual de AgHBs e incluso con mayor frecuencia si continúan presentando factores de riesgo, recomendándose realizar profilaxis postexposición tras exposición a fuente AgHBs positiva.

La duración de la protección está relacionada con el título inicial de anticuerpos, la carga viral y el nivel de CD4. En los respondedores a la serie primaria o a la revacunación se aconseja la monitorización anual del título de anticuerpos mientras persista el riesgo incrementado de infección, recomendándose la administración de una dosis de recuerdo si el título de anticuerpos es <10U/l. La información disponible no determina un número máximo de dosis de recuerdo[218].

- Hepatitis A. La hepatitis A no presenta un cuadro de mayor gravedad en pacientes con el VIH, aunque la viremia puede ser más prolongada. La tasa, magnitud y duración de la respuesta a la vacuna se reduce en pacientes con el VIH, aunque mejora tras el TAR. Menos de la mitad seroconvierten tras la administración de una dosis, aumentando la tasa de respuesta al 70% tras dos dosis. La respuesta es mayor con la vacuna monovalente que con la combinada de hepatitis A más B, especialmente en pacientes con un recuento bajo de CD4 y carga viral detectable. La vacuna es segura y bien tolerada.

  Se recomienda la administración de vacuna monovalente a todas las personas con el VIH, con la pauta según figura a continuación:

  - Si CD4>350/mm^3, la pauta será de 2 dosis (0, 6 meses). Se realizarán marcadores serológicos a los 2-3 meses tras la segunda dosis. Si es negativa se administrará una dosis adicional.
  - Si CD4<350/ mm^3, la pauta será de 3 dosis (0, 1 y 6 meses). Se realizarán marcadores serológicos a los 2-3 meses tras la tercera dosis. Si es negativa se administrará una dosis adicional.
  - La serología prevacunal puede ser coste-efectiva en personas nacidas con anterioridad a 1977, personas que han residido en países de alta o moderada endemicidad, HSH o PID.
  - Se recomienda la administración de dosis de recuerdo cada 10 años a personas que continúen en riesgo de exposición.

- Virus del Papiloma Humano (VPH). Las personas con el VIH de ambos sexos tienen un aumento del riesgo de infección e infección persistente por VPH, así como un mayor riesgo de progresión a malignidad; este riesgo se sigue observando a pesar de los tratamientos

antirretrovirales, posiblemente por la mejora de la supervivencia y de las técnicas diagnósticas[219].

La vacuna cuadrivalente ha mostrado que es segura e inmunógena en la infancia y en la edad adulta con infección por el VIH hasta los 45 y 61 años. Las tasas de seroconversión son altas y mayores en quienes reciben TAR con niveles de CD4>200 células/mm^3 y con carga viral indetectable[220,221]. La inmunogenicidad es adecuada sin impacto sobre el recuento de linfocitos o la carga viral[222]. En mujeres con el VIH de 18 a 25 años, la vacuna bivalente mostró un 100% de seroconversión a los genotipos 16 y 18, tanto a los 7 como a los 12 meses, con títulos de anticuerpos aproximadamente la mitad que en controles VIH negativos[223].

En nuestro medio varios países recomiendan la vacunación frente a VPH en personas con el VIH[,,224], aunque puede variar la edad hasta la que se recomienda la vacunación.

Se recomienda la vacunación de personas con infección por el VIH hasta los 26 años de edad, independientemente de la carga viral, el nivel de CD4 o la existencia o no de tratamiento antivírico, aunque la respuesta será mejor en pacientes en tratamiento antirretroviral y con niveles de CD4>200 células/mm^3. El esquema de vacunación consistirá en 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses).

- Meningococo. Las personas con el VIH presentan mayor riesgo de enfermedad meningocócica invasiva (EMI) incluso en la etapa del TAR, observándose un RR de hasta 22,7 (IC95%: 12,4-41,6) y una mayor letalidad [,225,226]. El riesgo por serogrupo es de 27,1 veces mayor para el C, 15,8 veces mayor para el Y y 10,2 para el W, mientras que en el serogrupo B la razón de incidencias entre las personas con el VIH y población general fue de 1,6. El RR se vio aumentado tanto en hombres 3,3 (IC95%: 1,6, 6,9) como en mujeres 6,9 (IC95%: 3,3-14,4).

  Existen estudios de respuesta serológica adecuada a la vacuna meningocócica conjugada, así como de su seguridad. La tasa de respuesta de la vacuna MenACWY mejora tras la administración de una segunda dosis.

  Se recomienda la vacunación de personas con infección por el VIH con 2 dosis de vacuna MenACWY con un intervalo de 8 semanas. Se valorará la necesidad de dosis de recuerdo futuras.

- Tétanos. La vacuna frente al tétanos ha demostrado inmunogenicidad en personas adultas con el VIH; en menores la respuesta serológica es del 60-100% después de la primovacunación. Las personas adultas correctamente vacunadas (5 dosis) deben recibir una dosis cada 10 años si presentan riesgo de exposición, como quienes viajen a áreas dónde no esté disponible la profilaxis postexposición ante una posible herida tetanígena.

- Herpes zóster (HZ). Antes del uso de los antirretrovirales se estimó que la incidencia de HZ era 10 a 20 veces mayor en pacientes con el VIH que en la población general de la misma edad. Una vez instaurado su uso esta diferencia parece haberse reducido a 3-5 veces[,227,228]. En estas personas está contraindicado el uso de la vacuna atenuada. Recientemente se ha autorizado una vacuna de subunidades (HZ/su) que contiene glicoproteína E de VVZ obtenida por técnica de recombinación de ADN adyuvada con AS01B (gE/AS01B). Se recomienda la utilización de esta vacuna HZ/su en pacientes con infección por el VIH en cuanto esté disponible en España (presumiblemente a partir del año 2020). A medida que se vaya disponiendo de información se determinará la pauta más adecuada y el momento idóneo de vacunación.

- Rabia: Utilización como profilaxis post-exposición durante viajes a países endémicos de rabia, o en su caso en las Ciudades de Ceuta y Melilla, así como los afectados por mordeduras de murciélago en España.

  Se ha comprobado que las personas con el VIH en TAR y con una situación clínica controlada e inmunológicamente estables (menores de 5 años con un porcentaje de CD4≥25% y ≥5 años con un recuento de CD4 >200/mm³), responden normalmente a la vacuna de la rabia. En aquellas con inmunodepresión, incluidas las personas con el VIH sin TAR o en tratamiento pero con recuento de CD4 inferiores a los niveles definidos como inmunológicamente estables, que presenten una posible exposición al virus rábico categoría II o III de la OMS, se recomienda lo siguiente: tener un cuidado especial en el lavado de la herida y administrar una pauta completa de vacunación con 5 dosis (0, 3, 7, 14 y 21-28 días) así como de inmunoglobulina antirrábica en todos los casos, incluso aunque se hayan vacunado previamente[6]. Siempre que sea posible, se realizará serología (anticuerpos neutralizantes) a las 2-4 semanas tras la finalización de la serie para valorar la necesidad de administrar una dosis adicional de vacuna[7].

2. Vacunas atenuadas

Las personas con el VIH e inmunodepresión grave no deben recibir vacunas atenuadas por el riesgo potencial de efectos adversos. Cuando sea necesaria la vacunación habrá que esperar a la mejora de la inmunodepresión tras el TAR.

- Triple vírica. Aunque no hay evidencias de la mayor gravedad de la parotiditis y la rubeola, el sarampión puede ser letal en personas con infección VIH avanzada.

  Los títulos de anticuerpos de sarampión, rubeola y parotiditis aumentan después de la administración de TAR en personas previamente vacunadas pero ≥50% permanecerán seronegativos. La respuesta inmune tras la vacunación está reducida en pacientes con el VIH aunque mejora con el TAR. La vacuna está contraindicada[1] en pacientes con el VIH con CD4 <200 células/mm^3.

  Se recomienda realizar estudio serológico para determinar la seroprotección frente a sarampión (IgG) en pacientes con el VIH independientemente de una historia previa de vacunación infantil. Ante un resultado negativos se recomienda la vacunación si presentan CD4 >200 células/mm^3 mantenidos durante al menos 6 meses. La vacunación se realizará con 2 dosis e intervalo de 4 semanas.

  En mujeres en edad fértil, se recomienda el estudio serológico para determinar protección frente a rubeola (IgG) y en las que sean negativas se les ofrecerá la vacunación si presentan CD4 >200 células/mm^3 mantenidos durante al menos 6 meses, siempre que no estén embarazadas. Se puede administrar una única dosis con determinación serológica (IgG) a las 4 semanas y administración de una segunda dosis en caso de ser negativa.

- Varicela. Las personas con el VIH que padecen una varicela presentan un riesgo aumentado de gravedad e incluso enfermedad fulminante.

  Se recomienda estudio serológico con vacunación posterior en los IgG negativos que tengan un recuento de CD4 >200 células/mm^3 mantenidos durante al menos 6 meses. La pauta será de dos dosis de vacuna separadas 3 meses[7]. Se debe hacer serología para evaluar la seroconversión a las 4-6 semanas de la segunda dosis. Se requieren técnicas de alta sensibilidad como la fluorescencia indirecta contra antígeno de membrana (FAMA).

  Hay poca experiencia en la utilización de la vacuna tetravírica (frente a sarampión, rubeola, parotiditis y varicela)[213], por lo que se preferirá utilizar las vacunas separadas en las personas con el VIH.

Vacunación de convivientes

Se recomienda que los convivientes de las personas con el VIH estén correctamente inmunizados frente a la gripe, triple vírica y varicela. En el caso improbable de que ocurra una erupción varicelosa secundaria a la vacunación de un conviviente, se debe evitar el contacto con la persona con el VIH hasta que desaparezca la erupción para evitar una posible transmisión del virus vacunal.

Tabla 19. *Vacunación en personas adultas con infección por VIH*

Vacuna	Recomendación	Determinación anticuerpos (pre/post vacunación)	Notas
Neumococo	VNC13+VNP23	No	Pauta secuencial: VNC13+VNP23 (intervalo mínimo 8 semanas)
			Dosis de recuerdo de VNP 23, 5 años desde la dosis anterior
Gripe	1 dosis anual	No	Vacuna inactivada, desde los 6 meses de vida
Hepatitis B	4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses)	Pre y postvacunación	Se usará vacuna con mayor carga antigénica o adyuvantes más potentes
			Si no respondedor administrar tres dosis adicionales con intervalos de 4 semanas
Hepatitis A	Pauta (ver notas)	Pre y postvacunación	Si CD4>350/mm^3, pauta de 2 dosis (0, 6 meses)
			Si CD4<350/mm^3, pauta de 3 dosis (0, 1 y 6 meses)
VPH	3 dosis (0,1-2, 6 meses)	No	Hasta los 26 años de edad en hombres y mujeres VIH positivos.
Meningococo	2 dosis (0, 2 meses)	No	Vacuna MenACWY. Se valorará dosis de recuerdo a los 5 años
Tétanos	Ver notas	No	Si correctamente vacunado (5 dosis), valorar recuerdos cada 10 años en personas con riesgo de exposición (especialmente viajeros a zonas remotas), Ver texto.
HZ/su	Ver notas	No	Se administrará en cuanto esté disponible. Se determinará más adelante la pauta más adecuada y el momento idóneo de vacunación
Triple vírica	Ver notas	Pre y postvacunación	Recomendada en pacientes seronegativos frente a sarampión si CD4>200 células/mm^3 mantenidos durante al menos 6 meses. Pauta 2 dosis (0, 1 mes)
			Mujeres en edad fértil seronegativas a rubeola vacunación si presentan CD4>200 células/mm^3 mantenidos durante al menos 6 meses.
Varicela	Ver notas	Pre y postvacunación[1]	Recomendada en pacientes seronegativos que tengan un recuento de CD4>200 células/mm^3. Pauta 2 dosis (0, 3 meses). No usar vacuna tetravírica.

[1] Se requieren técnicas de alta sensibilidad como la fluorescencia indirecta contra antígeno de membrana (FAMA)

1.3.6. Cáncer/hemopatías malignas

José Antonio Navarro Alonso

Las personas con cáncer pueden presentar inmunosupresión como resultado de su enfermedad subyacente y/o por el uso prolongado o intensivo de quimioterapia administrada con/sin radioterapia. Esta situación puede durar incluso hasta unos meses tras la suspensión del régimen terapéutico[229,230]. Adicionalmente, pueden perder total o parcialmente la protección conferida por las vacunas administradas antes del inicio del proceso mórbido[231,232,233,234] y responderán de manera deficiente a las vacunas administradas durante la terapia o incluso hasta un tiempo tras su cese. Esta inmunosupresión puede revertirse no antes de los seis meses para los linfocitos B y de nueve a doce meses para las células T, tras la finalización del tratamiento[235,236,237]. Una vez concluido, en general, los títulos de anticuerpos frente a las vacunas recibidas antes del trasplante se recuperan en cierta medida[238] y, por otra parte, la respuesta inmune a las vacunas recibidas es bastante buena al preservarse las células T de memoria'. Este daño al sistema inmune varía en función de la edad de la persona, del tipo de cáncer y de la intensidad de la terapia recibida[239]. La ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, fludarabina, los corticoides y los anticuerpos monoclonales se postulan como las drogas con mayor potencial inmunosupresor'. El aspecto más importante de la inmunosupresión por la terapia antineoplásica citotóxica es la depleción linfocítica, que afecta marginalmente a las células NK pero que tiene un impacto profundo en las células CD3+ y CD4+ circulantes. Ello implica profundas alteraciones funcionales de las células T y una gran depleción de las células B con disminución de los niveles de IgM e IgA, que tienden a aumentar cuando se pasa de la fase quimioterápica intensiva a la de mantenimiento'.

Un dato importante es que los menores se encuentran en mayor riesgo de perder los anticuerpos específicos vacunales, debido, probablemente, a que es más vulnerable el *pool* de linfocitos B a medida que la persona es más joven'[240] y a que es mayor el tiempo necesario para reconstituir los linfocitos de memoria[241]. También conviene tener presente que, debido a su mayor incidencia, la gran mayoría de los estudios de vacunación en cáncer/hemopatías malignas se han llevado a cabo en poblaciones pediátricas con leucemia. Además, son muy escasas las publicaciones que aborden este tema en relación a las nuevas terapias del tipo de lenalidomida e inhibidores de la tirosina quinasa.

Por tanto, las preguntas claves de la vacunación en este tipo de personas son: ¿vacunamos?, ¿cuándo? y ¿cómo?.

En cuanto al primer punto, hay unanimidad en los estudios publicados en cuanto a procurar actualizar el calendario de vacunación en la infancia o en la edad adulta, según el caso, antes del inicio de la quimioterapia, al menos de dos (vacunas inactivadas) a cuatro semanas (vacunas atenuadas)"[242,243]. Respecto al cuándo, se acepta, en general, que se pueden recibir vacunas inactivadas de tres a seis meses (aconsejable seis meses), después de haber completado la quimioterapia, o de seis a doce meses en el caso de haber recibido anticuerpos anti-células B. Para recibir vacunas atenuadas se aconseja esperar al menos seis meses, aconsejable doce meses, tras finalizada la terapia"[244,245,246]. En relación al cómo, la pregunta es si se hacen marcadores previos o directamente se administra una dosis de recuerdo de las vacunas que previamente ha recibido o primovacunación si no se había vacunado anteriormente.

En quienes dispongan de pautas vacunales correctas antes del proceso mórbido y teniendo en cuenta que: a) la memoria inmune postquimioterapia permanece intacta, lo que implica excelentes respuestas inmunes postvacunales, b) la relativa ausencia de efectos adversos notables tras las revacunaciones, c) la dificultad de medir los títulos para algunas enfermedades inmunoprevenibles, d) la ausencia de parámetros séricos subrogados de protección para otras y e) el mero hecho de una punción venosa, hace más eficiente, en general, y desde un punto de vista logístico, la política de repetición de la vacunación universal en menores, con vacunas atenuadas e inactivadas,

respecto al inicio *de novo* de un esquema de vacunación"[247]. En el caso de llevar pautas incompletas, es evidente la necesidad de completar el esquema correcto. En las personas adultas vacunadas correctamente antes del tratamiento, se realizará serología para sarampión y varicela una vez concluido para valorar vacunación. En caso que no aporte documentación vacunal sería válida la serología previa para sarampión y varicela antes de comenzar el tratamiento inmunosupresor, para vacunar si es necesario.

Respecto a la vacunación pre y postratamiento, y tanto en la infancia como en la edad adulta, se tendrá siempre en cuenta si la situación clínica permite la administración de vacunas.

Otro aspecto importante, y frecuentemente olvidado, es la vacunación del entorno familiar más cercano al objeto de crear alrededor de la persona enferma un "cinturón de inmunes".

En situaciones de posible exposición al virus de la rabia se realizará profilaxis post-exposición como se describe en generalidades de vacunación en inmunodeficiencias[7].

Recomendaciones de vacunación en población infantil con cáncer/hemopatías malignas

Se plantean dos supuestos (tabla 20):

1. **Menores que no hayan recibido la pauta completa de primovacunación.**

   No es necesario volver a administrar las vacunas previamente recibidas. Se continuará con la vacunación de tres a doce meses, en función del tipo de vacuna y la epidemiología local, tras finalizado el tratamiento.

   - Triple vírica. A partir de los doce meses de vida. Pauta de dos dosis en el caso de no haber recibido previamente ninguna dosis. Dosis única de refuerzo si habían recibido una o dos dosis con anterioridad.
   - Varicela. A partir de los doce meses de vida y siempre que no la hubieran padecido antes de la enfermedad de base. Pauta de dos dosis en el caso de no haber recibido previamente ninguna dosis. Dosis única de refuerzo si habían recibido una o dos dosis con anterioridad.
   - Neumococo. Independientemente de la edad, se administrará la vacuna conjugada que incluya mayor número de serotipos. Pauta de vacunación según la edad y dosis recibidas previamente, seguida de una dosis de vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos al menos ocho semanas después.
   - Gripe inactivada. Vacunación anual, al menos en las tres primeras temporadas tras la quimioterapia.
   - Meningococo C. Adelantar, en su caso, la dosis de los 12 años. Al llegar a esa edad, administrar una dosis.
   - DTPa/VPI/Hib/HB. Completar pauta según calendario.

2. **Menores que hayan recibido una pauta completa de vacunación.**

   Se recomienda administrar una dosis de recuerdo de las vacunas del calendario infantil de tres a doce meses tras finalizado el tratamiento, en función del tipo de vacuna y la epidemiología local.

   - dTpa o DTPa. Dosis única.
   - Triple vírica, VPI y hepatitis B. Dosis única.
   - *H. influenzae* tipo b. Dosis única en menores de 16 años[248,249].

- MenC. Dosis única.
- Varicela. Pauta de dos dosis en menores que no hubieran padecido la enfermedad o no se hubieran vacunado. Dosis única de refuerzo si habían recibido una o dos dosis con anterioridad.
- Neumococo. Independientemente de la edad, se administrará la vacuna conjugada que incluya mayor número de serotipos. Pauta de vacunación con una dosis de vacuna seguida de una dosis de vacuna polisacárida de 23 serotipos con un intervalo de 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) –ver explicación intervalo-.
- Gripe inactivada. Vacunación anual, al menos en las tres primeras temporadas tras la quimioterapia.

Recomendaciones de vacunación en personas adultas con cáncer/hemopatías malignas[a]

Se recomienda la siguiente pauta de vacunación (tabla 21):

- dTpa. Dosis única.
- Triple vírica. Se realizará serología de sarampión pretratamiento en caso de no disponer de documentación de haber recibido dos dosis previamente:
  - En caso de negatividad, administrar una dosis al menos cuatro semanas antes de comenzar el tratamiento (o dos dosis separadas por cuatro semanas si se dispone de tiempo suficiente). A los 12 meses tras finalizar el tratamiento se realizará una nueva serología y, si es negativa, se administrará una o dos dosis en función de las que recibió antes del tratamiento.
  - En caso de positividad, y siempre que no refiera historia de padecimiento previo, hacer nueva serología a los 12 meses tras el tratamiento y administrar una dosis de vacuna si es negativa.
- Varicela. Se realizará serología de varicela pretratamiento. Seguir el mismo razonamiento para la vacunación frente a varicela que el indicado en el caso de triple vírica.
- Neumococo. Una dosis de VNC13, seguida de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas).
- Gripe inactivada. Vacunación anual, al menos en las tres primeras temporadas tras la quimioterapia.
- Hepatitis B. La tasa de reactivación en pacientes con cáncer en tratamiento inmunosupresor puede llegar hasta el 47%,[250]. Es por ello que se aconseja el estudio serológico (AgHBs, anti-HBc y anti-HBs) antes de iniciar el tratamiento, independientemente del estado vacunal previo[251]. Si todos los marcadores son negativos, se administrará una dosis de recuerdo o una pauta completa en función de las dosis que hay recibido previamente, siempre y cuando pertenezca a un grupo con riesgo incrementado de exposición al virus[252].

[a] En la evaluación de la necesidad de vacunación, se tendrá siempre en cuenta la intensidad del tratamiento y su duración.

Tabla 20. *Vacunación en menores con cáncer/hemopatías malignas*

Vacunas	Pauta de vacunación pretratamiento	
	Incompleta	**Completa**
Triple vírica	1 o 2 dosis (ver texto)	Dosis única
Varicela	- 0 dosis si han pasado la enfermedad - 1 dosis si habían recibido 1 previa - 2 dosis si no habían recibido ninguna dosis previa	1 dosis si habían recibido 1 o 2 previas
Neumococo	Completar pauta con VNC13 + VNP23	VNC13+VNP23
Gripe inactivada	Sí	Sí
Meningococo C	Sí[1]	Sí[3]
DTPa/VPI/Hib/HB	Completar pauta según calendario[2]	- DTPa/dTpa: 1 dosis[2] - VPI: 1 dosis - HB: 1 dosis - Hib: 1 dosis en menores de 15 años

[1] Adelantar, en su caso, la dosis de los 10-11 años.
[2] Utilizar vacunas combinadas o individuales según edad y dosis previas.
[3] Adelantar, en su caso, la dosis de los 10-11 años. Si ya recibió una dosis a esa edad, se administrará una dosis de recuerdo.

Tabla 21. *Vacunación en población adulta con cáncer/hemopatías malignas*

Vacunas	Recomendaciones
dTpa	1 dosis
Triple vírica	Actuar según vacunación previa
Varicela	Actuar según serología pretratamiento (ver texto)
Neumococo	VNC13+VNP23
Gripe inactivada	1 dosis en cada temporada gripal
Hepatitis B	Actuar según estudio serológico pretratamiento y riesgo de exposición al virus

Bibliografía de inmunodeficiencias

[1] Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011; 60: 1-64.

[2] American Academy of Pediatrics. Immunization in Immunocompromised Children. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book®:* 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics; 2015; 74-89.

[3] Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58: 309–318.

[4] Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. Manual de Vacunas en línea de La AEP. Disponible en: http://vacunasaep.org/print/documentos/manual/cap-14 [consultado a 27 de septiembre de 2017].

[5] Martire B, Azzari C, Badolato R, et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). Vaccine 2018; 36: 3541-3554.

[6] Brown K, Russell K. Guidelines on managing rabies post-exposure. Public Health England, June 2018. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/720075/PHE_guidelines_on_rabies_post-exposure_treatment.pdf [consultado a 3 de julio de 2018].

[7] World Health Organisation. Rabies vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2018; 93: 201–220.

[8] Mellado Pena MJ, Moreno-Pérez D, Ruíz Contreras J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. An Pediatr (Barc) 2012; 75: 413.e1-413.e22.

[9] Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol 2015; 35: 696-726.

[10] Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015; 136:1186-1205.

[11] Report of a WHO Scientific Group: primary immunodeficiency diseases. Clin Exp Immunol 1997; 109 (Suppl 1): 1-28.

[12] Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol 2007; 27: 497-502.

[13] Milá Llambí J, Etxagibel Galdos A, Matamoros Florí N. The Spanish registry of primary immunodeficiencies (REDIP). Allergol Immunopathol (Madr) 2001; 29: 122-125.

[14] Dowling DJ, Levy O. Ontogeny of early life immunity. Trends Immunol 2014; 35: 299-310.

[15] Thorne SA, Hooper J, Kemp M, et al. Gastrointestinal protein loss in late survivors of Fontan surgery and other congenital heart disease. Eur Heart J 1998; 19: 514-520.

[16] Kobayashi RH, Hyman CJ, Stiehm ER. Immunologic maturation in an infant born to a mother with agammaglobulinemia. Am J Dis Child 1980; 134: 942-944.

[17] Kavelaars A, van der Pompe G, Bakker JM, et al. Altered immune function in human newborns after prenatal administration of betamethasone: enhanced natural killer cell activity and decreased T cell proliferation in cord blood. Pediatr Res 1999; 45: 306-312.

[18] Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, et al. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. Clin Dev Immunol 2008; ID271363.

[19] Alfonso Valdés ME. Citopenias secundarias a aloinmunización materna. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2006; 22: 1-11.

[20] Hadley AG, Turner C. Pathophisiology of the alloimmune cytopenias. En: Hadley A, Sorthill P, eds. Alloimmune disorders of pregnancy. Cambridge: University Press 2004; 1-20.

[21] Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti–tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 286-292.

[22] Ling J, Koren G. Challenges in vaccinating infants born to mothers taking immunoglobulin biologicals during pregnancy. Expert Rev Vaccines 2016; 15: 239-256.

[23] Long MD, Gulati A, Wohl D, et al. Immunizations in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease: a practical case-based approach. Inflamm Bowel Dis 2015; 21: 1993-2003.

[24] Lodhia N. The appropriate use of vaccines in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 2014; 48: 395-401.

[25] Orange JS, Ballow M, Stiehm E, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: S1-S24.

[26] Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 677-687.

[27] Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 581-591.

[28] Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, et al. Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 120-126.

[29] Wood P, Stanworth S, Burton J, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. Clin Exp Immunol 2007; 149: 410-423.

[30] Bakare N, Menschik D, Tiernan R, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). Vaccine 2010; 28: 6609-6612.

[31] Bayer DK, Martinez CA, Sorte HS, et al. Vaccine-associated varicella and rubella infections in severe combined immunodeficiency with isolated CD4 lymphocytopenia and mutations in IL7R detected by tandem whole exome sequencing and chromosomal microarray. Clin Exp Immunol 2014; 178: 459-469.

[32] Bitnun A, Shannon P, Durward A, et al. Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine strain of measles virus. Clin Infect Dis 1999; 29: 855-861.

[33] Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. General Recommendations on Immunization. The Pink Book: Course Textbook, 13th ed, Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, (Eds). Public Health Foundation, Washington, DC 2015.

[34] Moylett EH, Wasan AN, Noroski LM, et al. Live viral vaccines inpatients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. Clin Immunol 2004; 112: 106-112.

[35] Al-Sukaiti N, Reid B, Lavi S, et al. Safety and efficacy of measles, mumps, and rubella vaccine in patients with DiGeorge syndrome. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 868-869.

[36] Grupo de trabajo revisión del calendario de vacunación 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, abril 2016. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Revision_CalendarioVacunacion.pdf [consultado el 27 de septiembre de 2017].

[37] Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2017. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf [consultado el 27 de septiembre de 2017].

[38] Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract 2016; 4: 1066-1075.

[39] Adam E, Church JA. Antibody levels to *Bordetella pertussis* and *Neisseria meningitidis* in immunodeficient patients receiving immunoglobulin replacement therapy. J Clin Immunol 2015; 35: 213-217.

[40] Nuorti JP1, Whitney CG. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Recomm Rep 2010; 59: 1-18.

[41] Meerveld-Eggink A, de Weerdt O, van Velzen-Blad H, et al. Response to conjugate pneumococcal and *Haemophilus influenzae* type b vaccines in asplenic patients. Vaccine 2011; 29: 675-680.

[42] Lopez A, Mariette X, Bachelez H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. J Autoimmunity 2017; 80: 10-27.

[43] Hanitsch LG, Lobel M, Mieves JF, et al. Cellular and humoral influenza-specific immune response upon vaccination inpatients with common variable immunodeficiency and unclassified antibody deficiency. Vaccine 2016; 34: 2417-2423.

[44] Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006; 55: 1-25.

[45] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007; 56: 1-40.

[46] Junker AK, Bonilla FA, Sullivan KE. How to flee the flu. Clin Immunol 2004; 112: 219-220.

[47] Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques Recommandations. Disponible en: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20141107_vaccinationimmunodeprime.pdf. [consultado el 9 de julio de 2017].

[48] Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. Medicine (Baltimore) 2006; 85: 193-202.

[49] Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol 1999; 93: 190-197.

[50] Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 116-126.

[51] Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, et al. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. Blood 2012; 119: 1650-1657.

[52] Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. Blood 2010; 116: 7-15.

[53] Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG. Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM). Immunodefic Rev 1992; 3: 101-121.

[54] Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. Br J Haematol 2010; 149: 167-180.

[55] Meyers G, Ng YS, Bannock JM, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) is required for B-cell tolerance in humans. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108: 11554-11559.

[56] Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010; 59: 258-261.

[57] Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonczyk BA, et al. An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. N Engl J Med 1987; 316: 790-793.

[58] Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. Pediatr Clin North Am 2000; 47: 1225-1252.

[59] Karaca NE, Karadeniz C, Aksu G, et al. Clinical and laboratory evaluation of periodically monitored Turkish children with IgG subclass deficiencies. Asian Pac J Allergy Immunol 2009; 27: 43-48.

[60] Hanson LA, Söderström R, Avanzini A, et al. Immunoglobulin subclass deficiency. Pediatr Infect Dis J 1988; 7: S17-S21.

[61] Abdou NI, Greenwell CA, Mehta R, et al. Efficacy of intravenous gammaglobulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. Int Arch Allergy Immunol 2009; 149: 267-274.

[62] Yel L. Selective IgA deficiency. J Clin Immunol 2010; 30: 10-16.

[63] Cipe FE, Doğu F, Güloğlu D, et al. B-cell subsets in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy, partial IgA deficiency and selective IgM deficiency. J Investig Allergol Clin Immunol 2013; 23: 94-100.

[64] Tiller TL Jr, Buckley RH. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. J Pediatr 1978; 92: 347-353.

[65] Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 693-698.

[66] Moschese V, Cavaliere FM, Graziani S, et al. Decreased IgM, IgA, and IgG response to pneumococcal vaccine in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 617-619.

[67] Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA 2014; 312: 729-738.

[68] Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 1092-1098.

[69] Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, et al. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 1152-1160.

[70] Patel NC, Hertel PM, Estes MK, et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 2010; 362: 314-319.

[71] Yeganeh M, Heidarzade M, Pourpak Z, et al. Severe combined immunodeficiency: a cohort of 40 patients. Pediatr Allergy Immunol 2008; 19: 303-306.

[72] McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). Medicine (Baltimore) 2011; 90: 1-18.

[73] Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. Science 1995; 268: 1749-1753.

[74] Rivat-Peran L, Buriot D, Salier JP, et al. Immunoglobulins in ataxia-telangiectasia: evidence for IgG4 and IgA2 subclass deficiencies. Clin Immunol Immunopathol 1981; 20: 99-110.

[75] Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, et al. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. J Pediatr 2004; 144: 505-511.

[76] Meyer-Bahlburg A, Becker-Herman S, Humblet-Baron S, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency in B cells results in impaired peripheral homeostasis. Blood 2008; 112: 4158-4169.

[77] Imai K, Morio T, Zhu Y, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. Blood 2004; 103: 456-464.

[78] Kracker S, Gardes P, Mazerolles F, et al. Immunoglobulin class switch recombination deficiencies. Clin Immunol 2010; 135: 193-203.

[79] Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. J Pediatr 1997; 131: 47-54.

[80] Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. Medicine (Baltimore) 2003; 82: 373-384.

[81] Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. Cell 1997; 91: 295-298.

[82] Etzioni A, Harlan JM. Cell Adhesion and Leukocyte Adhesion Defects. Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach. Second Edition. Oxford University Press 2007.

[83] Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. Br J Haematol 2008; 140:255-266.

[84] Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. Medicine (Baltimore) 2000; 79:155-169.

[85] Rosenzweig SD. Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease (CGD). J Clin Immunol 2008; 28 Suppl 1: S67-S72.

[86] Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 241-248.

[87] Gorlin RJ, Gelb B, Diaz GA, et al. WHIM syndrome, an autosomal dominant disorder: clinical, hematological, and molecular studies. Am J Med Genet 2000; 91: 368–376.

[88] Kawai T, Malech HL. WHIM Syndrome: Congenital Immune Deficiency Disease. Curr Opin Hematol. 2009; 16: 20–26.

[89] Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. N Engl J Med 2000; 343: 1703-1713.

[90] Stiehm ER, Chapel HM. Conventional Therapy of Primary Immunodeficiency Diseases. Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach. Second Edition. Oxford University Press 2007.

[91] Tulic MK, Hurrelbrink RJ, Prêle CM, et al. TLR4 polymorphisms mediate impaired responses to respiratory syncytial virus and lipopolysaccharide. J Immunol 2007; 179: 132-140.

[92] Holland SM, Dorman SE, Kwon A, et al. Abnormal regulation of interferon-gamma, interleukin-12, and tumor necrosis factor-alpha in human interferon-gamma receptor 1 deficiency. J Infect Dis 1998; 178: 1095-1104.

[93] Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 1043-1051.

[94] Dorman SE, Uzel G, Roesler J, et al. Viral infections in interferon-gamma receptor deficiency. J Pediatr 1999; 135: 640-643.

[95] Dorman SE, Picard C, Lammas D, et al. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. Lancet 2004; 364: 2113-2121.

[96] Prando C, Samarina A, Bustamante J, et al. Inherited IL-12p40 deficiency: genetic, immunologic, and clinical features of 49 patients from 30 kindreds. Medicine (Baltimore) 2013; 92: 109-122.

[97] Liu L, Okada S, Kong XF, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. J Exp Med 2011; 208: 1635-1648.

[98] Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. The complement system and innate immunity. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27100/ [consultado el 15 de octubre de 2017].

[99] Zaahira Gani. Complement System. British Society for Immunology https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/systems-and-processes/complement-system [consultado el 15 de octubre de 2017].

[100] Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. Eur J Microbiol Immunol (Bp) 2012; 2: 103–111.

[101] Universidad de Granada. Curso de inmunología general. 16 El sistema del complemento. Enrique Iáñez Pareja. Departamento de Microbiología. Universidad de Granada. España. https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_16.htm [consultado el 15 de octubre de 2017].

[102] Schifferli JA, Ng YC, Peters DK. The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes. N Engl J Med 1986; 315: 488–495.

[103] Mevorach D, Mascarenhas JO, Gershov D, et al. Complement-dependent clearance of apoptotic cells by human macrophages. J Exp Med 1998; 188: 2313–2320.

[104] Immune Deficiency Foundation. Complement Deficiencies. https://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/specific-disease-types/complement-deficiencies [consultado el 15 de octubre de 2017].

[105] Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. Mol Immunol 2014; 61: 110-117.

[106] Milá Llambí J, Etxagibel Galdos A y Matamoros Florí N. Registro español de inmunodeficiencias primarias (REDIP). Allergol Immunopathol (Madr) 2001; 29: 122-125.

[107] Fuentes Pérez JM, Jiménez Polvo EN, Espinosa Padilla SE. Inmunodeficiencias del complemento. Revisión de la literatura. Parte I. Generalidades y deficiencias de la vía clásica. Alerg Asma Inmunol Pediatr 2016; 25: 84-88

[108] Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 740-80.

[109] Immune Deficiency Foundation. Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases. THIRD EDITION. 2015 the Immune Deficiency Foundation. Editor Rebecca H. Buckley, MD. Duke University School of Medicine. Disponible en: https://primaryimmune.org/publication/healthcare-professionals/idf-diagnostic-clinical-care-guidelines-primary [consultado el 15 de octubre de 2017].

[110] Picard C, Puel A, Bustamante J, et al Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003; 3: 451-59.

[111] Fijen CA, Kuijper EJ, te Bulte MT, et al. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in The Netherlands. Clin Infect Dis 1999; 28: 98-105.

[112] Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 2008; 21: 519-37.

[113] Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, et al. A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency. J Exp Med 2004; 199: 1391-1399.

[114] Eisen DP, Dean MM, Boermeester MA, et al. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. Clin Infect Dis 2008; 47: 510-516.

[115] Craig T, Pürsün EA, Bork K, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. World Allergy Organ J 2012; 5: 182–199.

[116] Centers for Disease Control. Immunization schedules. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). CDC (2017). Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html [consultado el 9 de julio de 2017].

[117] Public Health Agency of Canada. Part 3-Vaccination of specific populations. Immunization of immunocompromised persons. Canadian Immunization Guide (2017 update). Disponible en: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html [consultado el 29 de agosto de 2017].

[118] Public Health England. Immunisation against infectious diseases. Immunisation of individuals with underlying medical conditions. The Green Book. Salisbury, Ramsay and Noakes eds. The Stationary Office. September 2016. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/566853/Green_Book_Chapter7.pdf [consultado el 20 de abril de 2017].

[119] Australian Government. Vaccination for Special Risk Groups. In: The Australian Immunisation Handbook 10th Edition. Disponible en: http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home [consultado el 29 de agosto de 2017].

[120] Kobayashi M, Bennet N, Gierke N, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2015; 64: 944-947.

[121] Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, et al. Time interval of revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine more than 5 years does not affect the immunogenicity and safety in the Japanese elderly. Hum Vaccin Immunother 2018: 1-8.

[122] Beaussant Cohen S, Fenneteau O, Plouvier E, et al. Description and outcome of a cohort of 8 patients with WHIM syndrome from the French Severe Chronic Neutropenia Registry. Orphanet J Rare Dis 2012; 7: 71.

[123] Badolato R, Donadieu J, WHIM research group. How I treat warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathesis (WHIM) syndrome. Blood 2017; 130: 2491-2498.

[124] Papac RJ, Origins of Cancer Therapy. Yale J Biol Med 2001; 74: 391-398.

[125] Wiseman AC. Immunosuppressive Medications. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11: 332-43.

[126] Kovarik J. From Immunosuppression to Immunomodulation: Current Principles and Future Strategies. Pathobiology 2013; 80: 275–281.

[127] MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2016; 11: CD007572.

[128] Hall V, Johnson D, Torresi J. Travel and biologic therapy: travel-related infection risk, vaccine response and recommendations. J Travel Med 2018; 25: 1-17.

[129] Clark JD, Flanagan ME,Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. J Med Chem 2014; 57: 5023-5038.

[130] Ortiz-Ibáñez K, Alsina MM, Muñoz-Santos C. Tofacitinib and other kinase inhibitors in the treatment of psoriasis. Actas Dermosifiliogr 2013; 104: 304-310.

[131] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Listados de principios activos por grupos ATC e incorporación del pictograma de la conducción. Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/home.htm [consultado el 27 de diciembre de 2017].

[132] Bühler S, Eperon G, Ribi C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Swiss Med Wkly 2015; 145: w14159.

[133] McMahan ZH, Bingham CO 3rd. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. Arthritis Res Ther 2014; 16: 506.

[134] Arthritis Research UK. Vaccination and arthritis. Disponible en: https://www.arthritisresearchuk.org/arthritis-information/daily-life/vaccinations/what-vaccinations-should-i-have.aspx [consultado el 12 de junio de 2018].

[135] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2008; 57: 1-30.

[136] Morel J, Czitrom SG, Mallick A, et al. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. Joint Bone Spine 2016; 83: 135-141.

[137] Bühler S, Eperon G, Ribi C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Swiss Med Wkly 2015; 145: w14159.

[138] Choi J, Lim YS. Characteristics, prevention, and management of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-infected patients who require immunosuppressive therapy. J Infect Dis 2017; 216 (S8): S778-S884.

[139] Chen MH, Chen MH, Liu CY, et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologics treatment. J Infect Dis 2017; 215: 566-573.

[140] Paul S, Saxena A, Terrin N, et al. Hepatitis B virus reactivation and prophylaxis during solid tumor chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016; 164: 30-40.

[141] Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterol 2015; 148: 221-244.

[142] Piroth L, Launay O, Miailhes P, et al. Patients with isolated hepatitis B core antibody: Has the time come to vaccinate? Clin Infect Dis 2018; 66: 317-318.

[143] Wang Q, Klenerman P, Semmo N. Significance of “Anti-HBc alone” serologic status in clinical practice. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 123-134.

[144] Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016; 68: 1-26.

[145] Lunel-Fabiani F, Masson C, Ducancelle A. Systemic diseases and biotherapies: understanding, evaluating, and preventing the risk of hepatitis B reactivation. Joint Bone Spine 2014; 81: 478–484.

[146] Ficha técnica de baricitinib. Disponible en: file:///G:/00-GT-GR/Bibliograf%C3%ADa/FT_baricitinib.pdf [consultado el 29 junio de 2018].

[147] Tran-Minh ML, Sousa P, Maillet M, et al. Hepatic complications induced by immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. World J Hepatol 2017; 9: 613-626.

[148] Office fédéral de la santé publique (OFSP) et Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Vaccination des personnes avec maladies rhumatismales auto-immunes inflammatoires : résumé des principes et recommandations. InfaVac 2014. Disponible en: https://www.infovac.ch/fr/?option=com_gd&view=listing&fid=830&task=ofile [consultado el 28 de junio de 2018].

[149] Martinón-Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, et al. Meningococcal B vaccine immunogenicity in children with defects in complement and splenic function. Pediatrics 2018. pii: e20174250. [Epub ahead of print].

[150] Parikh SR, Lucidarme J, Bingham C, et al. Meningococcal B vaccine failure with a penicillin-resistant strain in a young adult on long-term eculizumab. Pediatrics 2017; 140: e20162452.

[151] Reher D, Fuhrmann V, Kluge S, et al. A rare case of septic shock due to Neisseria meningitidis serogroup B infection despite prior vaccination in a young adult with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving eculizumab. Vaccine 2018; 36: 2507-2509.

[152] Nolfi-Donegan D, Konar M, Vianzon V, et al. Fatal nongroupable *Neisseria meningitidis* disease in vaccinated patient receiving eculizumab. Emerg Infect Dis 2018; 24.

[153] McNamara LA, Topaz N, Wang X, et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66; 734-737.

[154] Ficha técnica de soliris. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07393001/FT_07393001.pdf [consultado el 11 de junio de 2018].

[155] Polat M, Yüksel M, & Şahin NÜ. Fatal meningococcemia due to *Neisseria meningitidis* serogroup Y in a vaccinated child receiving eculizumab. Hum Vaccin Immunother 2018: 1. doi: 10.1080/21645515.2018.1486157. [*pendiente de publicar*]

[156] Public Health Agency of Canada. Canada Immunization Guide. Part 3: Vaccination of specific population. Immunization of Persons with Chronic Diseases: Asplenia or Hyposplenia. Update 2015. Disponible en: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-7-immunization-persons-with-chronic-diseases.html#p3c6a2 [consultado el 30 de marzo de 2017].

[157] Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. Hum Vaccin Immunother 2017; 13: 359-368.

[158] Grupo de Trabajo Uso de 4CMenB en situaciones especiales de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y Ponencia de Vigilancia Epidemiológica. Recomendaciones de utilización de la vacunas frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, abril 2014. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB_situacEspeciales.pdf [consultado el 20 de abril de 2017].

[159] Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. J Clin Pathol 2001; 54: 214-218.

[160] Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. Br J Surg 1991; 8: 1031-1038.

[161] Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, et al. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. JAMA 1982; 248: 2279–2283.

[162] Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. Am J Med 2006; 119: 276e1-7.

[163] Lynch AM, Kapila R. Overwhelming post splenectomy infection. Infect Dis Clin North Am 1996; 10: 693–707.

[164] Melles DC, de Marie S. Prevention of infections in hyposplenic and asplenic patients: an update. Neth J Med 2004; 62: 45-52.

[165] Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). The Australian immunisation handbook 10th ed (2017 update). Canberra: Australian Government Department of Health, 2017. Part 3.3.3 Vaccination of immunocompromised persons. Disponible en: http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part3~handbook10-3-3#3-3-3 [consultado el 31 de agosto de 2017].

[166] Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, septiembre 2004. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf [consultado el 10 de octubre de 2017].

[167] 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, mayo 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf [consultado el 30 de marzo de 2017].

[168] Región de Murcia. "Vacunación de pacientes con asplenia anatómica o funcional o en aquellos que van a sufrir esplenectomía". Consejería de Sanidad. Región de Murcia. Disponible en: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/300464-vacunacion_asplenicos.pdf [consultado el 29 de agosto de 2017].

[169] Kim DK, Riley LE, Harriman KH, et al. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States, 2017. Ann Intern Med 2017; 166: 209-18

[170] Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semanal en Red. Informe Semanal de Vigilancia 10 de octubre de 2017. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf_2017/IS-171010-WEB.pdf [consultado el 19 de diciembre de 2017].

[171] Balmer P, Falconer M, McDonald P, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. Infect Immun 2004; 72: 332-337.

[172] Organización Nacional de Trasplantes. Memoria ONT 2016. Disponible en: http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Introducci%C3%B3n.pdf [consultado 31 agosto de 2017].

[173] Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in solid organ transplantation. Am J Transpl 2013; 13(suppl 4): 311–317.

[174] Kotton C, Hibberd P. The AST infectious diseases community of practice. Travel medicine and transplant tourism in solid organ transplantation. Am J Transplant 2013; 13(S4): 337–347

[175] Pérez-Romero P, Bulnes-Ramos A, Torre-Cisneros J, et al. Influenza vaccination during the first 6 months after solid organ transplantation is efficacious and safe. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 1040.e11-8.

[176] Feldman A, Sundaram S, Beaty B et al. Hospitalizations for respiratory syncitial virus and vaccine-preventable infections in the 2 first year after pediatric liver transplant. J Pediatrics 2017; 182:232-238.e1.

[177] Feldman A, Kempe A, Beaty B et al. Immunization practices among pediatric transplant hepatologists. Pediatr Transplant 2016; 20: 1038-1044.

[178] Berger C. Commission fédérale pour les vaccinations. Recommendations for immunization of solid organ transplant (SOT) candidates and recipients. Background document. February 2014. Disponible en: https://www.infovac.ch/de/?option=com_gd&view=listing&fid=828&task=ofile [consultado 31 agosto 2017].

[179] Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión de las recomendaciones de vacunación frente a varicela en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, mayo 2015. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_Varicela_Gruposriesgo.pdf [consultado el 31 de agosto de 2017].

[180] Abuali MM, Arnon R, Posada R. An update on immunizations before and after transplantation in the pediatric solid organ transplant recipient. Pediatr Transplant 2011; 15: 770–777.

[181] Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A, et al. Two doses of inactivated influenza vaccine improve immune response in solid organ transplant recipients: results of TRANSGRIPE 1-2, a randomized controlled clinical trial. Clin Infect Dis 2017; 64: 829–838.

[182] Campins M, Bayas JM, Uriona S. Vacunación en pacientes con trasplante de órganos sólidos. Vacunas 2014; 15: 195-202.

[183] Kumar D. Immunizations following solid-organ transplantation. Curr Opin Infect Dis 2014; 27: 329–335.

[184] Finch M, , Lynch MM, Goodman JL, et al. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. Am J Transplant 2013; 13: 3202–3209.

[185] Chin-Hong PV, Kwak EJ. Human papillomavirus in solid organ transplantation. Am J Transplant 2013; 13 (s4): 189–200.

[186] Kumar D, Unger ER, Panicker G, et al. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. Am J Transplant. 2013;13:2411–2417.

[187] Grupo de trabajo hepatitis A en grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, abril 2017. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_HepatitisA.pdf [consultado el 31 de agosto de 2017].

[188] L'Huillier AG, Kumar D. Immunizations in solid organ and hematopoeitic stem cell transplant patients: A comprehensive review. Hum Vaccin Immunother 2015; 11: 2852-63.

[189] Chow J, Golan Y. Vaccination of solid-organ transplantation candidates. Clin Infect Dis 2009; 49: 1550–1556.

[190] Organización Nacional de Trasplantes. Memoria Trasplante Progenitores Hematopoyéticos 2015. Disponible en: http://www.ont.es/infesp/Memorias/memoria%20actividad%20%20tph%202015.pdf [consultado el 31 de agosto de 2017].

[191] Small, Cowan MJ. Immunization of hepatopoietic stem cell transplant recipients against vaccine preventable diseases. Expert Rev Clin Immunol 2011; 7: 193-203.

[192] Ljungman P, Cordonnier C, de Bock R, et al. Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation 1995; 15: 455–460.

[193] Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) et Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Recommandations pour la vaccination des patients receveurs de cellules souches hématopoïétiques 2012; Bulletin 21: 363-370.

[194] Ljungman P, Engelhard D, de la Camara R, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplantation. 2005; 35: 737–746.

[195] Dykewicz CA, Jaffe HW, Kaplan JE, et al. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. MMWR Recomm Rep 2000; 49: 1–125.

[196] Tsigrelis C, Ljungman P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. Blood Rev 2016; 30: 139–147.

[197] Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients**.** Blood 2016; 127: 2824-2832.

[198] Muhsen IN, Aljurf M, Wingard JR, et al. Vaccinating donors for hematopoietic cell transplantation: A systematic review and future perspectives. Vaccine 2018. 36: 6043–6052.

[199] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Recommendations of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR®), the National Marrow Donor Program (NMDP), the European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT), the American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), the Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG), the Infectious Disease Society of America (IDSA), the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI), and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). BBMT, 2009; 15: 1143-1238.

[200] Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation; Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT), Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ), East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBMT) and Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea

(SBTMO). Co-published in Biol Blood Marrow Transplant, 2012; 18: 348-371; Bone Marrow Transplant, 2012; 47: 337–341; and Hematol Oncol Stem Cell Ther 2012; 5: 1-30.

[201] Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, et al. Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO) and the DAG-KBT (German Working Group for Blood and Marrow Transplantation. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. Ann Hematol 2016; 95: 1435-1455.

[202] Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged 2 years and older: an open-label study. Clin Infect Dis 2015; 61: 313–323

[203] Moors I, Schoemans H, Callens S, et al. On behalf of the Transplantation Committee of the Belgian Hematological Society (BHS). Vaccination guidelines in haematopoietic transplant patients: recommendations from the BHS Transplant Committee. Belgian Journal of Hematology 2014; 6: 44-54.

[204] Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2009; 44: 521-526.

[205] Geretti AM, Brook G, Cameron C, et al. British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV positive adults 2015. HIV Med 2016; 17 (Suppl 3): s2-s81.

[206] United Nations AIDS. UNAIDS Data 2017. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2017_data-book_en.pdf [consultado el 31 de agosto de 2017].

[207] Núñez O, Hernando V, del Amo J, et al. Estimación de las personas que viven con el VIH y de la fracción no diagnosticada en España, 2013. XVIII Congreso Nacional sobre el Sida e ITS. Sevilla, 22-24 de marzo de 2017. Abstract CO1.6.

[208] Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. HIV Medicine 2008; 9: 6-12.

[209] Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2016: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2017. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2017_NOV2017.pdf [consultado el 28 de mayo de 2018].

[210] Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH y Sida en España, año 2015. Evolución 1981-2015. Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología - Plan Nacional sobre el Sida. Madrid; 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/MortalidadXVIH_2015.pdf [consultado el 31 de agosto de 2017].

[211] Menson EN, Mellado MJ, Banford A, et al. Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. HIV Medicine 2012; 13: 333-336.

[212] CDC. Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger, United States, 2017. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf [consultado el 5 de febrero de 2017].

[213] Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Inmunización en circunstancias especiales. Vacunación en niños infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Manual de vacunas en línea de la AEP. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-15#5.8 [consultado el 5 de septiembre de 2017].

[214] Grupo de expertos del Grupo de Estudio de SIDA de la SEIM (GESIDA), Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Grupo de estudio de ITS de la SEIMC (GEITS), Grupo español para la investigación de las Enfermedades de Transmisión Sexual de la Academia Española de Dermatología y Venerología y de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las Infecciones de Transmisión Sexual en adultos, niños y adolescentes. Disponible en:

https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docConsensoDiagnosticoTtoITSAdultos.pdf [consultado el 5 de septiembre de 2017].

[215] Fernández-Prada M, Rodríguez-Fonseca OD, Brandy-García AM, et al. Uso de vacuna frente a hepatitis B adyuvada con AS04C en pacientes VIH. Rev Esp Quimioter 2018; 19: 1-5.

[216] Psevdos G, Kim JH, Groce V, et al. Efficacy of double dose hepatitis B rescue vaccination in HIV infected patients. AIDS Patient Care STDs 2010; 24: 403–407.

[217] Pettit NN, DePestel DD, Malani PN, et al. Factors associated with seroconversion after standard dose hepatitis B vaccination and high dose revaccination among HIV infected patients. HIV Clin Trials 2010; 11: 332–339.

[218] Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 2018; 67: 1-31.

[219] Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. Risk of anal cancer in HIV infected and HIV uninfected individuals in North America. Clin Infect Dis 2012; 54: 1026–1034.

[220] Kojic EM, Minhee Kang M, et al. Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1–Infected Women. Clin Infect Dis 2014, 59, 127-135.

[221] Garland S, Brotherton J, Moscicki A, et al. HPV vaccination of immunocompromised hosts. Papillomavirus Res 2017; 4:35–38.

[222] Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1–Infected Men. J Infect Dis 2010; 202: 1246-1253.

[223] Denny L, Hendricks B, Gordon C, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: A partially-blind randomised placebo-controlled study. Vaccine 2013; 31: 5745-5753.

[224] Kim DK, Riley LE, Harriman KH, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66: 136-138.

[225] MacNeil JR, Rubin LG, Patton M, et al. Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons — Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65: 1189–1194.

[226] Simmons RD, Kirwan P, Beebeejaun K, et al. Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study. BMC Med 2015; 13: 297.

[227] Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, et al. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. The BMJ 2014; 348: g2911.

[228] Shafran SD. Live attenuated herpes zoster vaccine for HIV-infected adults. HIV Med 2016; 17: 305–310.

[229] Mackall C. T-cell immunodeficiency following antineoplasic therapy: a review. Stem Cells 2000; 18: 10-18.

[230] Esposito S, Cecinati V, Brescia L, et al. Vaccinations in children with cancer. Vaccine 2010; 28: 3278-3284.

[231] Crawford N, Bines J, Royle J, et al. Optimizing immunisation in pediatric special risk groups. Exp Rev Vaccines 2011; 10: 175-186.

[232] Cesaro S, Giacchino M, Fioredda F, et al. Guidelines on vaccinations in paediatric haematology and oncology patients. BioMed Research Intern 2014, doi:10.1155/2014/707691.

[233] Zengin E, Sarper N. Humoral immunity to diphtheria, tetanus, measles, and *Haemophilus influenzae* type b in children with acute lymphoblastic leukemia and response to re-vaccination. Pediatr Blood Cancer 2009; 53: 967-972.

[234] Patel S, Ortin M, Cohen B, et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. Clin Infect Dis 2007; 44: 635-642.

[235] Zignol M, Peracchi M, Tridello G, et al. Assessment of humoral immunity to poliomielitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. Cancer 2004; 101: 635-641.

[236] Mustafa M, Buchanan N, Winick N, et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. J Pediatr Hematol/Oncol 1998; 20: 451-457.

[237] Ek T, Mellander B, Andersson B, et al. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high-risk group. Pediatr Blood Cancer 2005; 44: 461-468.

[238] Winick N. Is immunization necessary after therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL) has been completed?. Pediatr Blood Cancer 2009; 53: 922-923.

[239] Van Tilburg C, Sanders E, Rovers M, et al. Loss of antibodies and response to (re)vaccination in children after treatment for acute lymphocitic leukemia: a systematic review. Leukemia 2006; 20: 1717-1722.

[240] Nilsson A, De Milito A, Engström P, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. Pediatrics 2002; 109: e91-e96.

[241] Mackall C, Fleischer T, Brown R, et al. Age, thymopoiesis, and CD4+T lymphocite regenaration after intensive chemotherapy. N Eng J Med 1995; 332: 143-149.

[242] Frederiksen B, Specht L, Henrichsen J, et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with early stage Hodgkin´s disease. Eur J Haematol 1989; 43: 45-49.

[243] Ariza-Heredia E, Chemaly R. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. Hum Vacc Immunother 2015; 11: 2606-2614.

[244] Chisholm J. Reimmunization after therapy for childhood cancer. Clin Infect Dis 2017; 44: 643-645.

[245] Shetty A, Winter M. Immunization of children receiving immunosuppresive therapy for cancer or hematopoietic stem cell transplantation. Ochsner J 2012; 12: 228-243.

[246] Robin C, Beckerich F, Cordonnier C. Immunization in cancer patients: where we stand? Pharmacol Res 2015; 92: 23-30.

[247] Ward E, Flowers Ch, Gansler T, et al. The importance of immunization in cancer prevention, treatment, and survivorship. CA Cancer J Clin 2017; 67: 398-410.

[248] McNair J, Smith A, Bettinger JA, et al. Invasive *Haemophilus influenza*e type b infections in children with cancer in the era of infant Hib immunization programs (1991-2014): A report from the Canadian Immunization Monitoring Program Active. Pediatr Infect Dis J 2018; 37: 726-728.

[249] Monge S, Mollema L, de Melker H, et al. Clinical characterization of invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* serotype b in a high vaccination coverage setting. J Pediatric Infect Dis Soc 2018. doi: 10.1093/jpids/piy020. [Epub ahead of print].

[250] Torres H, Davila M. Reactivaction of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. Nat Rev Clin Oncol 2012;9: 156-166.

[251] Hwang J, Somerfield M, Alston-Johnson D, et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society for Clinical Oncology provisional clinical opinion update. J Clin Oncol 2015; 33: 2212-2220.

[252] Grupo de trabajo HB de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de vacunas frente a hepatitis B para adultos en situación de problemas de suministro. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, julio 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_HepatitisB_Problema_suministro.pdf [consultado el 20 de febrero de 2018].

2. ENFERMEDADES CRÓNICAS

Aurora Limia Sánchez, Silvia Rivera Ariza e Iria Rodriguez Cobo
Enf celíaca: José Antonio Navarro Alonso y Ana Belén Maldonado Cárceles

Se consideran enfermedades crónicas aquellas enfermedades de larga duración y por lo general, de progresión lenta. No hay un consenso acerca del límite de tiempo a partir del cual se considera una enfermedad como crónica, pero en general es toda enfermedad con una duración mayor a seis meses[1]. Las enfermedades crónicas representan la causa de mortalidad más importante, siendo responsables del 63% de las muertes a nivel mundial[2].

En general, las personas con enfermedades crónicas poseen susceptibilidad a algunas enfermedades inmunoprevenibles, tanto por la propia enfermedad de base, la peor evolución que pueden tener ante una infección o incluso por los tratamientos que reciben, por lo que puede ser necesaria la readaptación de los programas de vacunación a las características de la persona enferma. En general presentan una menor respuesta inmune a las vacunas que las personas sanas, siendo necesario en algunos casos realizar estudios serológicos para comprobar la inmunidad.

En principio, no existe ninguna contraindicación de vacunación en estos grupos de riesgo, salvo en aquellos con reacción alérgica grave a algún componente de la vacuna. Por lo tanto, deben recibir las vacunas sistemáticas recomendadas. En los siguientes apartados se comentan las vacunas específicas recomendadas y algunas particularidades a tener en cuenta según patología.

Lo ideal es cumplimentar la vacunación en los plazos recomendados, pero si la enfermedad está descompensada se esperará a que se estabilice para garantizar una mejor respuesta inmune. En algunas ocasiones, será necesario utilizar una pauta acelerada (sobre todo en menores) para administrar las dosis antes del inicio de algún tratamiento.

Las recomendaciones de vacunación específicas según patología se han establecido teniendo en cuenta las recomendaciones evaluadas y establecidas por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones[3], así como las establecidas por la OMS[4] y en países de nuestro entorno[5,6,7,8,9]. Además, se ha revisado la literatura científica para cada uno de los apartados.

Las estimaciones sobre la población afectada por las diferentes enfermedades descritas a continuación provienen de fuentes muy heterogéneas y algunas no son muy específicas, refiriendo datos de salud percibida publicados en la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012[10] y en la Encuesta Europea de Salud 2014[11]. Otras fuentes que también se han considerado incluyen: datos de mortalidad de INE (estudio de 2016)[12], estudio de carga de enfermedad de 2015 de la OMS (GBD 2015)[13], información de asociaciones de profesionales, etc.

2.1. Enfermedades cardiovasculares y respiratorias crónicas

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son aquellas que afectan al corazón o a los vasos sanguíneos[14]. En España, son la segunda causa de morbilidad (incluyendo cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva y accidente cerebrovascular) y afectan a 1.500.000 personas, correspondiendo al 4% de la población mayor de 15 años. Las ECV constituyen la primera causa de muerte para el conjunto de la población española; 3 de cada 10 muertes (el 29,7%) son debidas a ECV, por encima del cáncer (27,9%) y de las enfermedades del sistema respiratorio (11,1%).

Las enfermedades respiratorias crónicas (ERC) son enfermedades crónicas de las vías respiratorias y otras estructuras del pulmón. El asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las alergias respiratorias, las enfermedades pulmonares de origen laboral y la hipertensión pulmonar son algunas de las más frecuentes[15]. En España, según la última Encuesta Nacional de Salud 2011-2012, dos millones de personas (el 4,9% de la población >15 años) padecían una ERC, incluyendo

EPOC, asma grave y patología pulmonar intersticial difusa. La ERC más prevalente en la infancia (0-14 años) es la alergia, que afecta a uno de cada 10 menores, seguida del asma, que afecta a uno de cada 20.

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad de las células epiteliales exocrinas que provoca la producción de un moco espeso que obstruye los conductos del órgano donde se localiza. Aunque la enfermedad afecta a la mayoría de los órganos, el páncreas y el pulmón son los más afectados, determinando normalmente la gravedad del proceso así como su pronóstico y mortalidad[16,17,18,19]. Las tasas de incidencia en la Unión Europea es de 1 caso cada 2.000 – 3.000 nacidos vivos. En países de Latinoamérica, Asia, África y Oriente Medio las tasas son menores. En España, la incidencia aproximada es de 1 caso cada 3.500 nacidos vivos y se calcula que el número de pacientes podría estar entre 2.500 y 3.000.

En general, cualquier enfermedad vírica o bacteriana puede ocasionar descompensación cardíaca en ECV. Muchas personas con ERC y FQ presentan deficiencia de aclaramiento bacteriano y bronquiectasias, así como a alteraciones de la función de los macrófagos pulmonares, por lo que tienen un mayor riesgo de complicaciones tras infección por gripe y neumococo.

Recomendaciones específicas de vacunación

Las personas con ECV y/o ERC tienen un mayor riesgo de padecer algunas enfermedades inmunoprevenibles, como la gripe y la enfermedad neumocócica invasora (ENI). Además, cualquier tipo de infección en estas personas puede tener una mayor gravedad y riesgo de complicaciones[20,21,22,23]. La vacunación frente a gripe y ENI en pacientes mayores de 65 años con comorbilidades, tiene un efecto protector al reducirse el número de complicaciones respiratorias, cardiovasculares y cerebrovasculares[24,25]. En personas asmáticas, se debe tener un buen control del asma antes de la administración de cualquier vacuna.

Las recomendaciones específicas de vacunación en estas personas se describen a continuación y en la tabla 23:

- **Gripe:** se recomienda la vacunación anual frente a la gripe a las personas con ECV (excluida la HTA aislada) y ERC (incluyendo FQ), incluyendo los menores con asma[26,27], así como a los convivientes y quienes cuidan de estas personas[28,29,30,31,32].
- **Neumococo:** se recomienda la vacunación con VNP23 en ECV y ERC, excepto en personas con hipertensión arterial aislada y quienes padezcan asma no complicada (excepto en tratamiento con corticoides orales[33]).

  En personas que padecen FQ se recomienda la pauta secuencial de VNC+VNP23'. Se recomienda la vacunación secuencial con ambas vacunas conjugada y polisacárida (VNC+VNP23), respetando los intervalos mínimos entre dosis y tipo de vacuna. La pauta de vacunación depende de la edad de la persona y de si se ha vacunado previamente: pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida seguida de VNP23 a partir de los 2 años de edad; entre los 2 y 6 años de edad, se administrarán 2 dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) de haber recibido la última dosis de VNC13; a partir de los 6 años, se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con un intervalo recomendado de 12 meses (mínimo de 8 semanas). En todas las situaciones se administrará una dosis de VNP23 que se repetirá 5 años después.

  Los estudios sobre pautas secuenciales VNC13+VNP23 sugieren que los intervalos cortos entre ambas (por ejemplo, 8 semanas) pueden asociarse con un incremento de reactogenicidad local al compararlos con intervalos más amplios y que intervalos iguales o superiores a un año pueden dar lugar a una respuesta inmune mejorada frente a los serotipos de ambas vacunas, al compararlos con respuestas a dosis únicas de cualquiera de ellas[34]. Aunque el intervalo mínimo

entre las vacunas VNC13 y VNP23 es de 8 semanas, se recomienda, por lo anteriormente expuesto, un intervalo de 12 meses entre ambas.

En caso de que hubieran recibido previamente VNP23, se administrará una dosis de VNC13 al menos 12 meses más tarde desde la última dosis.

2.2. Enfermedades neurológicas y neuromusculares graves

Las enfermedades neurológicas son trastornos del sistema nervioso central y periférico que incluyen la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, enfermedades cerebrovasculares, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, infecciones del SNC, tumores, trastornos debido a traumatismos, etc. Las enfermedades neuromusculares (ENM) afectan a cualquier componente de la unidad motora: al sistema nervioso periférico, al músculo esquelético, a la unión neuromuscular y a la médula espinal. El origen de la enfermedad puede ser por diferentes causas y producirse en cualquier etapa de la vida, pero más del 50% aparecen en la infancia[35,36]. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la enfermedad de la neurona motora más frecuente en la edad adulta y la tercera enfermedad neurodegenerativa en incidencia tras la demencia y la enfermedad de Parkinson.

Se estima que mil millones de personas están afectadas por trastornos neurológicos en todo el mundo, con 6,8 millones de fallecimientos anuales, siendo el Alzheimer la enfermedad más frecuente (60-70%)[37]. Las ENM presentan una prevalencia mundial anual de alrededor de 286 casos por millón de habitantes[38]. En España 7,5 millones de personas sufren algún tipo de enfermedad neurológica (16% del total de la población española). Los servicios de neurología atienden a más de 2,2 millones de pacientes al año[39]. Se desconoce la prevalencia del conjunto de ENM, pero se estima que existen más de 60.000 afectados en España, de los cuales unos 3.000 con ELA, con una incidencia de 3 casos nuevos al día.

Recomendaciones específicas de vacunación

En general, en las personas que hayan desarrollado una enfermedad neurológica inflamatoria autoinmune tras la recepción de alguna vacuna, como síndrome Guillain Barré (SGB) o encefalomielitis, debe realizarse una valoración individual de la administración de más dosis de esa vacuna'.

- **Tosferina.** En general, los menores con enfermedades neurológicas deben seguir las mismas recomendaciones de vacunación sistemática que la población general. No se considera apropiado contraindicar la vacunación frente a tosferina en menores con epilepsia o con historia familiar de convulsiones u otras enfermedades neurológicas estables y no progresivas[40,41].

  Las vacunas combinadas con componentes frente a tosferina están contraindicadas en caso de haber presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes tras la administración de una dosis anterior. En estos casos se podrá administrar vacuna Td (frente a tétanos y difteria de baja carga). La decisión de aplazar la vacunación en menores se deberá realizar de forma individualizada valorando el riesgo-beneficio.
- **Gripe.** Se recomienda la vacunación anual frente a la gripe, tanto a quienes padecen estas enfermedades como a los convivientes".
- **Neumococo.** Se recomienda la vacunación con VNP23 en personas con enfermedades neurológicas crónicas con dificultades de manejo de secreciones orales, como parálisis cerebral o crisis convulsivas'[42].

2.3. Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico

La enfermedad o insuficiencia renal crónica (IRC) incluye un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan la estructura y función renal. Según las guías KDIGO de 2012[43,44], para diagnosticar una IRC en una persona deben cumplirse los siguientes criterios durante un periodo >3 meses:

- Filtrado glomerular (FG) disminuido (FG<60 ml/min/1,73 m^2)
- y/o presencia de marcadores de daño renal (uno o varios): albuminuria aumentada, anomalías del sedimento urinario, anomalías electrolíticas u otras anomalías debidas a trastornos tubulares, anomalías detectadas histológicamente, anomalías estructurales detectadas con pruebas de imagen e historia de trasplante renal.

Esta definición es válida tanto en personas adultas como en población infantil mayor de dos años de edad. En menores de dos años no se puede usar una clasificación con FG fijo, ya que va aumentando de modo fisiológico en este periodo. En la tabla 22 se muestran los estadios de IRC según FG y albuminuria y su valor pronóstico.

El síndrome nefrótico se caracteriza por albuminuria (>3.5 g/día) e hipoalbuminemia (<30g/l) y se acompaña de edema, hiperlipidemia y lipiduria. La causa más frecuente en la edad adulta es la diabetes. Pocos casos son secundarios al LES, amiloidosis, fármacos, neoplasias u otras enfermedades. Por exclusión, el resto es idiopático[45].

La IRC es un problema emergente en todo el mundo, estimándose unos 322 millones de personas afectadas. En España, según los resultados del estudio EPIRCE (Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en España), realizado en mayores de 20 años[46], se estimó que aproximadamente 3.300.000 personas (10% de la población adulta), sufría de algún grado de IRC, siendo del 6,8% para los estadios 3-5. En pacientes seguidos en atención primaria con enfermedades frecuentes, como la hipertensión arterial o diabetes mellitus (DM), la prevalencia de ERC puede alcanzar cifras del 35-40%. En 2012, existían unos 20.000 pacientes en diálisis (estadio 5D) en España.

Las enfermedades infecciosas son una importante carga de morbilidad en las personas con IRC y pueden tener un mayor riesgo de complicaciones[47]. Las personas con IRC y diálisis pueden presentar defectos de la función de las células T y las personas con síndrome nefrótico sufren pérdida de anticuerpos en orina. El riesgo de presentar enfermedades prevenibles mediante vacunación varía ampliamente en función del grado de enfermedad renal, ya que la enfermedad en estadios avanzados conlleva un mayor grado inmunosupresión y también por la mayor instrumentación médica, que puede favorecer la exposición a determinadas infecciones[48]. Además, las personas en hemodiálisis responden con títulos de anticuerpos protectores inferiores tras la vacunación y poseen una mayor dificultad para mantenerlos en el tiempo, sobre todo en la edad adulta[38,]. Estas personas deben vacunarse preferiblemente al inicio del declive de la función renal para lograr una mejor respuesta inmune y siempre antes de empezar con diálisis[49].

***Tabla 22**: Pronóstico de la IRC según filtrado glomerular estimado y albuminuria*

ESTADIOS SEGÚN LAS GUÍAS KDIGO 2002			
Estadio 1	FG ≥90 ml/min/1,73 m^3		Daño renal con FG normal
Estadio 2	FG 60-89 ml/min/1,73 m^3		Daño renal y ligero descenso del FG
Estadio 3	FG 45-59 ml/min/1,73 m^3	IRC*	Descenso ligero-moderado del FG
Estadio 3B	FG 30-44 ml/min/1,73 m^3		Descenso moderado del FG
Estadio 4	FG 15-29 ml/min/1,73 m^3		Descenso grave de FG
Estadio 5	FG <15 ml/min/1,73 m^3		Prediálisis
Estadio 5D	Diálisis		Diálisis

**IRC: Insuficiencia renal crónica*

ESTADIOS SEGÚN LAS GUÍAS KDIGO 2012					
			Estadios según albuminuria		
			Estadio A1	**Estadio A2**	**Estadio A3**
			Normal o levemente elevada	Moderadamente elevada	Muy elevada
			<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
			<3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	>30 mg/mmol
Estadios según el FG (ml/min/1,73 m^3)					
Estadio G1	Normal o elevado	≥90			
Estadio G2	Levemente disminuido	60-89			
Estadio G3a	Leve o moderadamente disminuido	45-59			
Estadio G3b	Moderado o muy disminuido	30-44			
Estadio G4	Muy disminuido	15-29			
Estadio G5	Fallo renal	<15			

***Riesgo de desarrollo de fallo renal: Verde:** bajo riesgo si no hay otros marcadores / **Amarillo:** riesgo moderado / **Naranja:** riesgo alto / **Rojo:** riesgo muy alto*

***Fuente:** Adaptado de: Alberto Martínez-Castelao et al y Fernández Camblor C, et al.*

Recomendaciones específicas de vacunación

Las recomendaciones específicas de vacunación en estas personas se resumen en la tabla 23.

- **Gripe.** Las personas en hemodiálisis tienen un riesgo tres veces superior de complicaciones asociadas a la gripe que la población general. Se recomienda la vacunación anual frente a la gripe. Se estima que la efectividad de la vacunación en pacientes con IRC es similar a la observada en personas de la misma edad pero sin comorbilidad. Sin embargo, la respuesta inmune podría ser menor en pacientes en diálisis.
- **Neumococo.** Las personas con IRC, sobre todo en los estadios terminales (4 y 5 de KDIGO), y aquellas con síndrome nefrótico presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedades neumocócicas, formas más graves y sufrir complicaciones[50]. En los casos de IRC evolutiva debe vacunarse preferiblemente al inicio del declive de la función renal para asegurar mejor respuesta inmune.

  Se recomienda en los de mayor riesgo (IRC estadios 4 y 5 y en síndrome nefrótico) la vacunación secuencial con vacuna conjugada y de polisacáridos (VNC+VNP23), con una separación de 12 meses (al menos 8 semanas) entre las dosis (ver explicación intervalo). Se administrará una dosis de recuerdo de VNP23 a los 5 años tras la dosis anterior. Las personas en hemodiálisis pueden presentar una menor respuesta inmune, pero la vacunación con VNP23 se ha asociado a una reducción de la mortalidad'.

- **Hepatitis B.** Estas personas pueden presentar disfunciones de las células T con una respuesta subóptima a la vacunación por lo que se deben utilizar vacunas específicas más inmunógenas. Las personas con uremia que se hayan vacunado frente a hepatitis B antes de requerir diálisis muestran altas tasas de seroprotección y de títulos de anticuerpos. En general, la población infantil con IRC presenta una mejor respuesta inmune frente a HB que la población adulta.

  Se recomienda una pauta estándar de vacunación con vacuna frente hepatitis B al inicio de la enfermedad. Si se ha entrado en un programa de diálisis y no se ha vacunado con anterioridad, se administrará una vacuna específica para prediálisis o diálisis en edades ≥ 15 años. En población <15 años se preferirá administrar vacuna de alta carga antigénica (20 µg/0,5 ml)[51,52] (tabla 23). Si ha comenzado la vacunación con una dosis estándar antes de entrar en el programa de hemodiálisis, completará la pauta utilizando vacuna específica para estas personas.

  Es necesario realizar control serológico 4-8 semanas tras la vacunación para asegurar la seroconversión[53,54,55,56]. Si no responde (título de anti-HBs<10 mUI/ml), se recomienda repetir vacunación con 3 dosis adicionales con pauta 0, 1 y 6 meses. Si no seroconvierte tras revacunación, se realizará determinación anual de AgHBs. En caso de una exposición a VHB, las personas no respondedoras deberán recibir inmunoglobulina específica antihepatitis B. Se realizará seguimiento serológico anual a las personas en diálisis, administrando dosis de recuerdo si anti-HBs es <10 mUI/ml.

2.4. Enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico y cirrosis

La enfermedad hepática crónica (EHC) se caracteriza por la destrucción progresiva y posterior regeneración del parénquima hepático que conduce a fibrosis y cirrosis. Se habla de cronicidad cuando la enfermedad dura más de seis meses. Las causas principales de EHC son el consumo excesivo de alcohol, las hepatitis por virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC) y los síndromes metabólicos relacionados con el sobrepeso y la obesidad[57,58]. Se considera alcoholismo crónico la grave dependencia al alcohol y falta de capacidad para reducir o eliminar la ingesta de alcohol. Se asocia a una mayor incidencia de enfermedades infecciosas[59] y es el factor causal en más de 200 enfermedades y trastornos[60], atribuyéndose el 5,1% de la carga mundial de morbilidad y lesiones. La cirrosis es la fase final de la EHC y se asocia con una elevada mortalidad. En España, la causa principal de cirrosis (80% de los casos) son el consumo excesivo de alcohol y la hepatitis crónica por VHC.

Cada año se producen 3,3 millones de muertes en el mundo debido al consumo nocivo de alcohol, lo que representa un 5,9% de todas las defunciones. En España, el consumo de alcohol ha aumentado en las últimas décadas, estimándose una prevalencia de alcoholismo crónico de 1,3% de la población (2,3% en hombres y 0,4% en mujeres), causando 12.000 muertes anuales[61].

Aproximadamente unas 3.000 millones de personas en todo el mundo padecieron alguna enfermedad hepática en 2015 y 29 millones de personas en la Región Europea en 2013. En España se ha calculado que 400.000 personas sufren EHC, lo que equivale al 1,1% de la población. Se calcula que el 2% de todas las muertes a nivel mundial están producidas por cirrosis hepática. En 2013 se registraron 170.000 muertes en Europa por cirrosis y en España, según el Informe Anual del SNS de 2015, la cirrosis hepática es la causa de 4.456 defunciones, que suponen el 1,1% del total de defunciones ocurridas en el año[62].

Recomendaciones específicas de vacunación

Las personas con EHC (incluyendo pacientes con esteatosis hepática, aquellas con elevaciones de las transaminasas al doble del límite superior a la normalidad y con alcoholismo crónico) y cirrosis tienen alterada la función fagocítica y la producción de anticuerpos opsonizantes, por lo que tienen una susceptibilidad mayor que la población general a las infecciones, sobre todo bacterianas[63,64,65,66]. Además, tienen más riesgo de hepatitis fulminante por VHA y VHB, así como un mayor riesgo de muerte por neumonía. Se recomiendan la vacunación frente a las siguientes enfermedades (tabla 23):

- **Gripe.** Se recomienda la vacunación anual. Los convivientes con personas con enfermedad hepática también deben vacunarse cada año frente a la gripe'. Además de los mecanismos expuestos anteriormente, la gravedad de las infecciones por el virus de la gripe se debe, en parte, a un fallo en la organización de la respuesta específica por parte de las células T CD8, junto con un deterioro específico en la capacidad de estas células para producir interferón γ (IFNγ)'
- **Neumococo.** Las personas con alcoholismo crónico tienen un mayor riesgo de neumonía con una relación dosis-dependiente, debido a la colonización de la orofaringe por bacterias patógenas, a un mayor riesgo de aspiraciones y a la alteración funcional del macrófago alveolar[67,68].

  Se recomienda la vacunación con pauta secuencial en personas con alcoholismo crónico y en aquellas con cirrosis. Se administrarán ambas vacunas (VNC+VNP23) con una separación de 12 meses (al menos 8 semanas) entre las dosis (ver explicación intervalo). Se administrará una dosis de recuerdo de VNP23 a los 5 años tras la dosis anterior.

  En el resto de pacientes con EHC se recomienda la vacunación con VNP23 .

- **Hepatitis B.** La evidencia existente de que la sobreinfección por VHB en pacientes con hepatopatía crónica por VHC o cirrosis alcohólica podría tener efectos sinérgicos en la progresión de la enfermedad hepática[69] y el desarrollo de cáncer no es muy clara. Podría ser que el incremento de riesgo se derive del hecho de tener dos enfermedades hepáticas crónicas y no por la infección por VHB[70,71].

  Se realizarán marcadores (anti-HBc, anti-HBs y AgHBs) antes de recomendar la vacunación. En caso de resultar negativos se administrará la pauta habitual de 3 dosis (0, 1, 6 meses). Es necesario realizar control serológico tras la vacunación para asegurar la seroconversión". Las personas no respondedoras deberán recibir inmunoglobulina específica antihepatitis B en caso de una exposición a VHB, o revacunarse a los 3 meses de iniciar el tratamiento antiviral específico frente a VHC[72].
- **Hepatitis A.** Las personas con hepatopatía crónica, incluyendo las personas con alcoholismo crónico, tienen un mayor riesgo de presentar una hepatitis fulminante tras infección por VHA[73,74,75]. En caso de no haberse vacunado frente a HB se puede administrar vacuna combinada HA+HB.

2.5. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos, caracterizados por la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente debido a un defecto en la producción de insulina, a una resistencia a la acción de esta para utilizar la glucosa, a un aumento en la producción de glucosa o a una combinación de estas causas. La hiperglucemia no controlada va dañando gravemente otros órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos. También se acompaña de anormalidades en el metabolismo de los lípidos, proteínas, sales minerales y electrolitos[76,77].

En 2014 se estimaba una prevalencia de DM de 422 millones de personas adultas en todo el mundo. La prevalencia mundial casi se ha duplicado pasando del 4,7% en 1980 al 8,5% en 2014 en la población adulta[78]. En España, la prevalencia de esta enfermedad es del 9,4% en personas adultas, 10,6% en hombres y 8,2% en mujeres y es responsable del 3% de las muertes, según el informe mundial sobre la diabetes publicado en 2016 por la OMS'[79,80,81]. Además, la DM tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más comunes en la infancia. Se estima que en España afecta a unos 30.000 menores de 15 años'.

Recomendaciones específicas de vacunación

Las personas con diabetes presentan alteraciones del sistema inmunitario, con menor respuesta de anticuerpos ante infecciones, alteración de la función fagocítica y de los leucocitos y mayor predisposición a la colonización bacteriana"[82]. Adicionalmente, pueden tener alterada la función de otros órganos (cardiovascular, renal, etc.), lo que aumenta el riesgo de complicaciones tras infecciones. Las recomendaciones específicas de vacunación en pacientes con diabetes mellitus figuran a continuación (tabla 23):

- **Gripe.** La infección por virus de la gripe puede elevar los niveles de glucosa en la sangre y provocar hipoglucemias, por lo que se recomienda la vacunación anual.
- **Neumococo.** La DM se asocia a un mayor riesgo de padecer ENI y a una mayor gravedad de esta. La mortalidad y las complicaciones por esta enfermedad son hasta tres veces mayores en diabéticos que en la población general. Este riesgo está relacionado directamente con los niveles de hemoglobina glicosilada (HbAc1) en sangre, de modo que situaciones con HbAc1 ≥9% presentan un riesgo de hospitalización por neumonía 1,6 veces mayor que la población general[83,84,85]. Se recomienda la vacunación con VNP23.
- **Hepatitis B.** Aunque algunas revisiones sugieren que la DM se asocia con la progresión de complicaciones hepáticas graves en personas adultas con infección por VHB, hacen falta más estudios para conocer los beneficios de la vacuna HB en esta población[86]. En España no se ha observado un aumento de los casos en DM ni tampoco en otros países de nuestro entorno en los que se ha evaluado[87]. Solo se recomienda la vacunación en caso de elevado riesgo de infección (conducta sexual, infección VIH, personas que se inyectan drogas, riesgo ocupacional, etc.).

2.6. Hemofilia y otros trastornos hemorrágicos crónicos. recepción de hemoderivados y transfusiones múltiples.

Los trastornos hemorrágicos de la coagulación son alteraciones cuantitativas o cualitativas de las plaquetas, de los componentes plasmáticos de la coagulación o de la pared de los vasos, que derivan en una alteración de la función hemostática, provocando hemorragias. Estos trastornos pueden llevar a que se presente sangrado intenso y prolongado después de una lesión o que el sangrado se inicie de manera espontánea. La mayoría de estos defectos son hereditarios, sin embargo algunos pueden aparecer por otras causas como enfermedad hepática, deficiencia de vitamina K o secundarios a la toma de fármacos. Los principales trastornos hemorrágicos son: enfermedad de Von Willebrand (EVW) (tipos I, II y III), hemofilia A, hemofilia B, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), defectos adquiridos de la función plaquetaria, defectos congénitos de la función plaquetaria, deficiencia congénita de proteína C o S, coagulación intravascular diseminada (CID), deficiencia del factor II, deficiencia del factor V, deficiencia del factor VII, deficiencia del factor X, deficiencia del factor XII.

La hemofilia es la enfermedad genética más común ligada al cromosoma X y que se caracteriza por hemorragias espontáneas o prolongadas debidas a la deficiencia de los factores VIII o IX. También es el segundo trastorno más común de factores de la coagulación tras la EVW. Esta enfermedad afecta a los varones, pero las mujeres portadoras de la mutación también pueden presentar una forma minoritaria de la enfermedad[88].

La incidencia global anual de hemofilia es de 1 entre 5.000 nacimientos en varones y la prevalencia en la población mundial se estima en 1 entre 12.000. De todos los tipos de hemofilia, el 80-85% corresponden a hemofilia A, el 14% a hemofilia B y el resto a otras anormalidades de coagulación. En España, según los datos del Registro Nacional de hemofilia A y B, el número total de pacientes censados en el momento actual es de 2.993, de los cuales 2.595 (86%) corresponden a hemofilia tipo A, y 398 (14%) a hemofilia tipo B. De estos, 541 (18%) son pacientes pediátricos[89].

Debido a que estas enfermedades requieren la recepción de hemoderivados, las personas con esta enfermedad tenían un riesgo alto de hepatitis víricas, si bien los controles y tratamiento del plasma, así como la vacunación sistemática de la población, han contribuido a que este riesgo sea prácticamente inexistente en los últimos 20-30 años. Del mismo modo, el riesgo de hepatitis víricas tras la recepción de transfusiones de sangre es mínimo, al igual que en países de nuestro entorno. En el Reino Unido, el riesgo de infecciones es extremadamente raro, notificándose 10 infecciones bacterianas y 10 infecciones víricas (la mayoría corresponde a infección por virus de la hepatitis E transmitida antes de la introducción del cribado de este virus) entre 2007 y 2016[90].

Recomendaciones específicas de vacunación

Las personas con trastornos de la coagulación y aquellas que reciben tratamiento anticoagulante tienen mayor riesgo de sangrado tras una inyección intramuscular. Para favorecer la hemostasia se debe hacer presión sobre la zona de punción (sin frotar) durante al menos 2 minutos. Se debe advertir a estas personas sobre la posible formación de hematomas y sobre la utilidad del hielo y la inmovilización. Es conveniente el control tras la vacunación, ya que son pacientes con la coagulación alterada.

La administración por vía subcutánea, si está indicada en la ficha técnica, podría considerarse como alternativa a la intramuscular, aunque se prefiere esta última porque para algunas vacunas podría haber disminución de la inmunogenicidad.

En las personas con hemofilia en tratamiento con factores de coagulación o terapia similar, la administración de la vacuna por vía intramuscular debe realizarse tan pronto como sea posible después de recibir la medicación.

El riesgo de sangrado en menores está en relación con el calibre de la aguja y no con la longitud de la misma, por lo que se empleará una aguja de calibre máximo 23G[91,92,93,94,95,96,97,98].

En general, estas personas tienen las mismas recomendaciones de vacunación que la población general, aunque se debe asegurar protección adecuada frente a hepatitis B, documentando la respuesta a la vacunación (tabla 23).

- **Gripe.** Se recomienda la vacunación anual.
- **Hepatitis B.** Aunque la probabilidad de transmisión de VHB por hemoderivados en España es mínima, se recomienda vacunar frente a hepatitis B a las personas que reciben hemoderivados. Es necesario realizar marcadores serológicos 4-8 semanas tras la vacunación para asegurar la seroconversión y revacunar con 3 dosis a aquellas personas no respondedoras. Las que finalmente sean no respondedoras y tengan una exposición a VHB, deberán recibir inmunoglobulina específica antihepatitis B.

2.7. Hemoglobinopatías y anemias

Las hemoglobinopatías son trastornos que afectan la estructura, la función o la producción de hemoglobina. Suelen ser hereditarias y su gravedad va desde constituir un dato anormal en una prueba de laboratorio en una persona asintomática, hasta provocar la muerte fetal intrauterina. Las distintas formas en que se pueden presentar incluyen anemia hemolítica, eritrocitosis, cianosis o estigmas vasooclusivos[99]. Este grupo de trastornos incluye a la hemoglobinopatía C, la hemoglobinopatía S-C, la anemia drepanocítica y diversos tipos de talasemia.

La anemia es un grupo muy heterogéneo de enfermedades, tanto en etiología y patogenia, como en sus manifestaciones clínicas. Puede ser la manifestación de una enfermedad hematológica o una manifestación secundaria a otras enfermedades (anemias por fallo medular, anemias diseritropoyéticas, anemias hemolíticas, etc.).

Cada año nacen en el mundo más de 330.000 niños y niñas con alguna hemoglobinopatía (83% de casos de anemia de células falciformes y 17% de casos de talasemia). Causan aproximadamente un 3,4% de las defunciones entre los menores de 5 años. A nivel mundial, en torno a un 7% de las mujeres embarazadas son portadoras de talasemia β o α cero, o de hemoglobina S, C, D Punjab o E. Las hemoglobinopatías son especialmente frecuentes en las zonas geográficas en las que el paludismo es endémico. Las talasemias son los trastornos genéticos más comunes en el mundo y afectan a casi 200 millones de personas[100,101].

La alteración del sistema inmune puede deberse a la propia enfermedad, como ocurre con la anemia falciforme o drepanocitosis donde existe asplenia funcional (ver apartado 1.3.2. Asplenia anatómica o funcional), o bien al uso de diferentes tratamientos como transfusiones, esplenectomía, corticoides, etc. (ver apartado 1.3.1. Tratamiento con inmunosupresores).

Recomendaciones específicas de vacunación

Se recomienda la vacunación anual frente a la **gripe** (tabla 23). Si se necesitan otros tratamientos debido a la enfermedad, como transfusiones, esplenectomía realizada o programada o tratamiento con corticoides, se debe revisar las recomendaciones específicas.

Las formas heterocigotas asintomáticas de las hemoglobinopatías más frecuentes en nuestro medio, como la beta talasemia minor y la presencia del rasgo falciforme, no suponen inmunosupresión, por lo que las personas que padecen esas enfermedades recibirán la misma pauta de vacunaciones que la población general.

2.8. Obesidad mórbida

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa. Según definiciones de la OMS[102], se considera sobrepeso cuando el índice de masa corporal (IMC) es ≥25 y obesidad cuando el IMC es ≥30. En el caso de los menores, es necesario tener en cuenta la edad al definir el sobrepeso y la obesidad:

- **Menores de 5 años**: el sobrepeso es el peso para la estatura con más de dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS. La obesidad es el peso para la estatura con más de tres desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.
- **Menores de 5 a 19 años:** el sobrepeso es el IMC para la edad con más de una desviación típica por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS. La obesidad es mayor que dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.

Se considera obesidad mórbida un índice de masa corporal ≥40 en personas adultas, ≥35 en adolescentes o ≥3 desviaciones típicas (DS) en la infancia.

Según datos de 2014, se estima que en el mundo viven 671 millones de personas obesas y unos 41 millones de menores de cinco años tienen sobrepeso u obesidad[103]. Se observa un acortamiento de la vida en las personas con obesidad mórbida, estimándose que mueren 8 a 10 años antes que las de peso normal. Cada 15 kg extras aumentan el riesgo de muerte temprana aproximadamente un 30%. En España, aproximadamente un 23% de la población adulta española es obesa y un 38% sufre sobrepeso. En los menores, la prevalencia de sobrepeso es del 23,2% y de obesidad es el 18,1% según el estudio Aladino (2015)[104]. Además, el 1,2% de la población española tiene obesidad mórbida.

Desde la pandemia de 2009, son numerosos los estudios que han demostrado que las personas con obesidad mórbida tienen un mayor riesgo de hospitalización por complicaciones respiratorias debidas a la infección por el virus de la gripe[105,106,107,108,109]. Se recomienda la vacunación anual frente a **gripe** de las personas con obesidad mórbida (tabla 23).

2.9. Tabaquismo

El tabaquismo es la adicción al tabaco provocada principalmente por uno de sus componentes activos, la nicotina; cuya acción acaba condicionando el abuso de su consumo. Según la OMS, se considera persona fumadora diaria a aquel que fuma cualquier producto de tabaco al menos una vez al día[110]. También se consideran personas fumadoras quienes han fumado al menos 100 cigarrillos en su vida y aún fuman o han dejado de fumar en el año previo[111].

A nivel mundial se estima que el tabaquismo causa aproximadamente el 71% de los casos de cáncer de pulmón, el 42% de las ERC y alrededor del 10% de las ECV[112,113,114,115]. En España, la prevalencia de consumo de tabaco es de un 25,4% de personas fumadoras de 15 y más años (30,4% en hombres y 20,5% en mujeres). Según la encuesta ESTUDES[116], el 34,7% de los estudiantes de 14-18 años fumó tabaco durante el último año (2016), el 8,8% fuma a diario y la edad media de inicio es 14,1 años. El tabaco provoca más de 50.000 muertes anuales por enfermedades como el cáncer, especialmente el de pulmón, seguida de la EPOC y la enfermedad isquémica del corazón[117].

Recomendaciones específicas de vacunación

El tabaquismo afecta tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa, jugando un doble papel en la regulación de la inmunidad, exacerban la respuesta inmunitaria a los patógenos o la atenúan[118]. (tabla 23).

- **Gripe.** Se recomienda la vacunación anual.

2.10. Enfermedades inflamatorias crónicas

En este grupo se incluyen la enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), artropatías inflamatorias y también determinadas condiciones dermatológicas inflamatorias. En este apartado se tratarán las recomendaciones en EII (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y artropatías inflamatorias (lupus eritematoso sistémico –LES-, artritis reumatoide o juvenil, etc.), en las que las infecciones inmunoprevenibles causan importante morbilidad y mortalidad.

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) se caracterizan por la inflamación crónica del tracto gastrointestinal[119,120]. Se postula que factores genéticos y ambientales llevan a la alteración de la flora intestinal con la consiguiente desregulación de la inmunidad intestinal[121,122].

En el año 2015, se estimaba una prevalencia mundial de más de 11 millones de casos con unas 500.000 muertes anuales, describiéndose un incremento del 11% en la mortalidad anual por esta causa desde el año 2005'[123]. La incidencia de la CU varía entre 0,6 y 24,3 casos por 100.000 personas-año en Europa, con una prevalencia notificada de 505 casos por 100.000 personas. La incidencia de la EC es entre 0,3 y 12,7 casos por 100.000 personas-año, con una prevalencia notificada de 322 casos por 100.000 personas en Europa'[124]. En general, se ha observado un importante incremento de incidencia en los países desarrollados en las décadas pasadas"[125,126]. En España, hasta los años 80 del siglo pasado se trataba de una enfermedad infrecuente con cifras por debajo de 1 caso por 100.000 personas-año"[127]. En los últimos 30 años se han llegado a alcanzar cifras de hasta 10,8 y 9,4 por 100.000 habitantes en CU y EC, respectivamente, aunque los resultados son variables según la zona estudiada pues carecemos de estudios epidemiológicos representativos de España"[128,129].

Entre las enfermedades reumáticas se encuentran las enfermedades articulares (artritis reumatoide, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil) y las del tejido conectivo (LES). Suelen ser progresivas y en todas ellas subyace una alteración de la respuesta inmune e inflamatoria[130,131]. Se estima una prevalencia mundial de más de 14 millones de casos sólo de la artritis reumatoide, con unas 26.500 muertes anuales en 2015. Para el total de enfermedades reumáticas se estima una prevalencia en el 2015 de más de mil millones de casos a nivel mundial, con casi 80.000 muertes.

Las enfermedades reumáticas constituyen las afecciones crónicas más comunes en Europa entre la población adulta, afectando al 27% de la población europea, siendo la causa más frecuente de incapacidad temporal'[132]. En España, la prevalencia de la artritis reumatoide es de un 0,5% de la población, estimándose un total de 200.000 personas afectadas[133]. Estos valores serían mayores actualmente, pues la tendencia es ascendente debido, entre otras, al envejecimiento de la población'[134].

Recomendaciones específicas de vacunación

El riesgo de enfermedades inmunoprevenibles en las personas con enfermedades inflamatorias se debe tanto a una respuesta alterada del sistema inmune como a la posible malnutrición (en EII) y a la inmunosupresión ocasionada por los tratamientos específicos utilizados, así como por otras patologías asociadas'[135]. Es importante tener en cuenta que las recomendaciones de vacunación

dependen del grado de inmunosupresión por la enfermedad o por el tipo de tratamiento administrado (ver apartado 1.3.1 Tratamiento con inmunosupresores).

Se debe vacunar antes de iniciar tratamiento inmunosupresor para conseguir una óptima respuesta inmune. En general, las personas en tratamiento con inmunosupresores deben estar vacunadas frente a sarampión, rubeola, parotiditis (triple vírica), varicela, tétanos y difteria, neumococo y vacunación anual frente a la gripe[136] (tabla 23).

- **Triple vírica.** Se realizarán marcadores de infección, preferiblemente pretratamiento, en caso de no disponer de documentación de haber recibido dos dosis de vacuna. En caso de negatividad se administrará una o dos dosis de vacuna triple vírica (según las recibidas previamente) al menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento. Si se encuentra en tratamiento inmunosupresor, esperar al menos tres meses después de finalizado. No es necesaria la serología posterior.
- **Varicela.** Se realizará serología específica pretratamiento incluso en el caso de que sean positivos los antecedentes de padecimiento previo, no siendo necesaria si con anterioridad se han recibido dos dosis de vacuna. Si es negativa, recibirá una o dos dosis (según las recibidas previamente) al menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento. Si se encuentra en tratamiento inmunosupresor, esperar al menos tres meses después de finalizado. No es necesaria la serología posterior.
- **Hepatitis B.** Solo se recomienda en quienes presentan riesgo elevado de infección y tras realizar estudio serológico (AgHBs, anti-HBs y anti-HBc).
- **Neumococo.** En caso de presentar inmunosupresión se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con intervalo de separación recomendado entre dosis de 12 meses (mínimo de 8 semanas).
- **Gripe.** Se recomienda la vacunación anual.

Las personas con estas enfermedades no tratadas con fármacos inmunosupresores, o en tratamiento con inmunomoduladores a dosis no inmunosupresoras, se consideran inmunocompetentes y deben recibir las vacunas recomendadas en población general.

2.11. Enfermedad celíaca

Aunque no del todo aclarada la patogenia, desde hace décadas se ha asociado la enfermedad celiaca con un cierto grado de hipoesplenismo. En la edad pediátrica, el hipoesplenismo moderado o grave es muy poco frecuente[137,138] pero es más común en la edad adulta (alrededor de un 30%)[139,140]. La prevalencia en la edad adulta está en relación con la coexistencia de otras enfermedades, pasando de un 19% cuando no se presenta otra patología, al 59% si se asocia con enfermedades autoinmunes y al 80% cuando coexisten enfermedades malignas. Cuando la enfermedad celiaca no se acompaña de otras patologías, la función esplénica se asocia especialmente a la duración de la exposición al gluten y suele revertir tras dieta exenta del mismo[141,142,143]. En caso de disfunción esplénica, el riesgo de enfermedad invasora es mayor para las infecciones por *S. pneumoniae*[144,145,146,147].

Por tanto, las personas celiacas adultas dietéticamente bien controladas y sin patologías asociadas autoinmunes o malignas no serían tributarias de vacunas adicionales, excepto la vacuna antineumocócica, VNP23[148], pudiendo valorarse otras vacunas frente a microorganismos capsulados en caso de que existieran datos hemáticos de disfunción esplénica grave (hematíes en diana o *pitted red-cells* y en menor medida los cuerpos de Howell-Jolly[149,150]). En cuanto a la vacunación infantil, no se recomienda una pauta de vacunación específica para microorganismos capsulados en las personas diagnosticadas de enfermedad celíaca precozmente en la vida y bajo buen control dietético[151], excepto para la hepatitis B. Debido a una menor respuesta inmune a la

vacuna en celíacos, se aconseja la determinación de los títulos anti-HBs en escolares vacunados de hepatitis B en la infancia, para valorar la administración de dosis de recuerdo[152,153].

Tanto en la edad pediátrica como en la adulta, independientemente de que precisen vacunación frente a microorganismos capsulados (en función de la presencia de disfunción esplénica grave), deberán recibir la vacuna frente a la gripe con carácter anual[154].

Tabla 23. *Vacunación en pacientes con enfermedades crónicas*

Enfermedades crónicas	Vacunas			
	Gripe[1]	Neumococo[2]	Hepatitis B	Hepatitis A
Enfermedades cardiovasculares y respiratorias crónicas	Anual	VNP23	–	–
Enfermedades neurológicas y neuromusculares graves	Anual	VNP23	–	–
Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico	Anual	VNC+VNP23	**Población infantil:** vacuna pediátrica. Pauta estándar 3 dosis (0, 1 y 6 meses) **Menores en diálisis:** vacuna 20µg (0, 1, 6 meses) **≥15 años y adultos en diálisis**: vacunas para prediálisis y diálisis[3]	–
Enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico y cirrosis	Anual	**Hepatopatía crónica**: VNP23 **Alcoholismo crónico y cirrosis hepática**: VNC13+VNP23. Intervalo entre vacunas ≥ 8 semanas.	Pauta estándar 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses	Una dosis a partir de los 12 meses de edad. Segunda dosis a los 6-12 meses
Diabetes Mellitus	Anual	VNP23		
Hemofilia y trastornos hemorrágicos crónicos. Receptores de hemoderivados y transfusiones múltiples	Anual	–	Pauta estándar 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses	–
Hemoglobinopatías y anemias	Anual	–	–	–
Obesidad mórbida	Anual	–	–	–
Tabaquismo	Anual	–	–	–
Enfermedades inflamatorias crónicas (EIC)	Anual	VNC13+VNP23[4]	Pauta estándar 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses[5]	–
Enfermedad celíaca	Anual	VNP23	–[6]	–

[1] **Gripe**. Vacunas inactivadas (i.m) a partir de los 6 meses. 6 meses - 8 años: Una o ninguna dosis de vacuna con anterioridad: 2 dosis, separadas al menos 4 semanas. Vacunación con anterioridad: 1 dosis anual. >8 años y personas adultas: Una dosis anual.

[2] **Enfermedad neumocócica invasora**. ***VNC***, vacuna conjugada --> <12 meses: según calendario (2, 4 y 11 meses); Menores>12 meses sin vacunación previa con VNC: dos dosis con intervalo de 8 semanas entre dosis; >5 años, personas adultas y mayores de 65 años: una dosis de VNC13. ***VNP23***, vacuna polisacárida. Una dosis. Se administrará una dosis de recuerdo con VNP23 al menos 5 años después. >65 años: una dosis VNP23, siempre que hayan transcurrido 5 años si se ha administrado alguna dosis anterior. ***Pauta secuencial (VNC+VNP23)***: Una dosis de VNC (en mayores de 5 años será VNC13), seguida de una dosis de VNP23, con un intervalo de 12 meses y mínimo de 8 semanas. Si la persona ha recibido alguna dosis de VNP23, se recomienda la administración de una dosis de VNC13, con un intervalo mínimo de 12 meses entre ambas. También se recomienda una segunda dosis de VNP23 a los 5 años de la primera.

[3] **Hepatitis B en nefropatías.** Edad <12 meses: según calendario. Personas vacunadas previamente: Es necesario realizar seguimiento serologico. No respondedores, en caso de una exposición a VHB, deberán recibir inmunoglobulina específica antihepatitis B. Inicio enfermedad: vacunación estándar. En diálisis y prediálisis <15 años: vacuna con 20 µg de AgHBs (pauta 0, 1, 6 meses). En diálisis y prediálisis ≥15 años: vacuna con 20 µg de AgHBs y adyuvante, pauta 0, 1, 2, 6 meses o vacuna de 40 µg de AgHBs, pauta 0, 1, 6 meses.

[4] **Neumococo en EIC.** VNC13 seguida de VNP23 si inmunosupresión terapéutica.

[5] **Hepatitis B en EIC**. Se administrará a los pacientes susceptibles con riesgo elevado de exposición (sexual, personas que se inyectan drogas, contacto de portador de AgHBs, infección con VIH o VHC, hepatopatías crónicas, TOS/TPH, recepción de hemoderivados o personal sanitario con riesgo ocupacional). Realizar marcadores (anti-HBc, anti-HBs, AgHBs) para confirmar susceptibilidad antes de indicar la vacunación.

[6] **Hepatitis B en enfermedad celíaca**. Realizar serología (anti-HBs) 4-8 semanas tras la vacunación en menores según calendario de vacunación, para valorar administración de dosis de recuerdo. En edad adulta, no es necesaria la vacunación si buen control dietético y sin asociación de enfermedad autoinmune o maligna.

Bibliografia enfermedades crónicas

[1] Organización Mundial de la Salud. Enfermedades crónicas. Disponible en: http://www.who.int/topics/chronic_diseases/es/ [consultado 19 junio 2017].

[2] Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles, 2010. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_es.pdf [consultado 19 junio 2017].

[3] Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Documentos técnicos. Programas de Vacunación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/recoVacunasEspana.htm [consultado 19 junio 2017].

[4] World Health Organisation. Vaccine Position Papers. Disponible en: http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/ [consultado 19 junio 2017].

[5] Centers for Disease Control and Prevention. Adult immunization schedule by medical and other indications. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). CDC 2017. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions.html [consultado el 19 noviembre de 2017].

[6] Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. Avril 2017. Disponible en: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf [consultado el 19 noviembre de 2017].

[7] Public Health England. Immunisations against infectious diseases. The Green Book. Chapter 7. Immunisisation of individuals with underlying medical conditions. October 2016. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/immunisation-of-individuals-with-underlying-medical-conditions-the-green-book-chapter-7. [consultado el 19 noviembre de 2017].

[8] Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). The Australian immunisation handbook 10th ed (2017 update). Canberra: Australian Government Department of Health, 2017. Disponible en: http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home [consultado el 19 noviembre de 2017].

[9] Public Health Agency of Canada. Immunization of Persons with Chronic Diseases. En: Canadian Immunization Guide, Evergreen edition. Disponible en: http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-chroni-eng.php [consultado 19 junio 2017].

[10] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE 2011/12). Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm [consultado el 19 de junio de 2017].

[11] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Europea de Salud en España 2014. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc_Eur_Salud_en_Esp_2014.htm [consultado 19 junio 2017].

[12] Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 2014. Tablas Nacionales. Defunciones por causas (lista reducida), sexo y edad. Disponible en: http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947 [consultado 19 junio 2017].

[13] GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016; 388: 1545-1602.

[14] Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. Nota descriptiva. Enero de 2015. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/ [consultado 19 junio 2017].

[15] Organización Mundial de la Salud. Enfermedades respiratorias crónicas. Disponible en: http://www.who.int/respiratory/es/ [consultado 19 junio 2017].

[16] World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Genova, Italy. WHO. 2004. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68702/1/WHO_HGN_CF_WG_04.02.pdf [consultado 29 agosto 2017].

[17] Singh M, Rebordosa C, Bernholz J, Sharma N. Epidemiology and genetics of cystic fibrosis in Asia: In preparation for the next-generation treatments. Respirology 2015; 20: 1172-1181.

[18] Posadas AS, Gartner S, Moreno RM, Novo MD. Tratado de Fibrosis Quística. Madrid: editorial Justim SL. 2012. Disponible en: http://www.sefq.es/FIBRO_QUISTICA_rev.pdf [consultado 29 agosto 2017].

[19] Salvatore D, Buzzetti R, Mastella G. An overview of international literatura from cystic fibrosis registries. Part 4: Update 2011. Jounal of Cystic Fibrosis 2012; 11: 480-493.

[20] Villar F, Banegas JR, Donado J, et al. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española de Arteriosclerosis, 2007.

[21] Banegas JR, Villar F, Graciani A, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. Rev Esp Cardiol Supl 2006; 6: 3G-12G.

[22] Ochoa Gondar O, Vila Córcoles A, Rodríguez Blanco T, et al. Evaluating the clinical effectiveness of pneumococcal vaccination in preventing myocardial infarction: The CAPAMIS study, three-year follow-up. Vaccine 2014; 32: 252–257.

[23] Delgado-Rodríguez M, Castilla J, Godoy P, et al. Different prognosis in hospitalized patients with influenza one season after the pandemic H1N1 influenza of 2009–2010 in Spain. Influenza Other Respir Viruses 2013; 7: 1336–1342.

[24] Hung IF, Leung AY, Chu DW, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. Clin Infect Dis 2010; 51: 1007-1016.

[25] Sehatzadeh S. Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based review. Ont Health Technol Assess Ser 2012; 12: 1-64.

[26] Friedman BC, Goldman RD. Influenza vaccination for children with asthma. Can Fam Physician 2010; 56: 1137-1139.

[27] Patria MF, Tenconi R, Esposito S. Efficacy and safety of influenza vaccination in children with asthma. Expert Rev Vaccines 2012; 11: 461-468.

[28] Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, septiembre 2017. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf [consultado 19 octubre 2017].

[29] Grohskopf L, Sokolow L, Broder K et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2017–18 influenza season. MMWR Recomm Rep 2017; 66: RR-2.

[30] Urbitzondo Perdices L. Vacunación en convivientes con pacientes con patologías de riesgo. En:Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP 2012, 5ª ed. Madrid: Exlibris ediciones SL; 2012. p. 255-60.

[31] Malfroot A, Adam G, Ciofu O, et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2005; 4: 77 - 87.

[32] Kwong J, Schwartz K, Campitelli M et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. N Eng J Med 2018; 378: 345-353.

[33] 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. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf [consultado 19 junio 2017].

[34] Kobayashi M, Bennet N, Gierke N, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2015; 64: 944-947.

[35] Martínez Carrasco C, Villa Asensi JR, Luna Paredes MC, et al. Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. An Pediatr (Barc) 2014; 81: 258.e1258-e17.

[36] Federación Española de Enfermedades Neuromusculares. Qué son las enfermedades neuromusculares. Disponible en: http://www.asem-esp.org/index.php/las-enfermedades-neuromusculares [consultado 19 junio 2017].

[37] World Health Organization (WHO). Global burden of neurological disorders estimates and projections. Neurological disorders: public health challenges. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/neurology/chapter_2_neuro_disorders_public_h_challenges.pdf?ua=1 [consultado 19 junio 2017].

[38] Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases: a world survey. Neuromuscul Disord 1991; 1: 19-29.

[39] Sociedad Española de Neurología. Nota de prensa sobre 68ª Reunión Anual de Sociedad Española de Neurología (SEN). Presentación del II Plan Estratégico Nacional para el Tratamiento Integral de las Enfermedades Neurológicas (PENTIEN II). Noviembre 2016. Disponible en: http://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link202.pdf [consultado 19 junio 2017].

[40] Ministerio de Sanidad y Política Social. Vacunación en niños en los que no está indicada la vacuna frente a tosferina. 2009. Disponible en: http://msssi.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/recomenTd2009.pdf [consultado 19 junio 2017].

[41] Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2017. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf [consultado el 27 de septiembre de 2017].

[42] Moreno Pérez D. Hernández Sampelayo T. Vacunación en niños con enfermedades crónicas (cardiacas, respiratorias, neurológicas, metabólicas, genéticas, renales, hepáticas, hemoglobinopatías y otras). En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP actualización 2015. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-17 [consultado 7 junio 2018].

[43] Martínez-Castelao A, Górriz-Teruel JL, Bover-Sanjuán J, et al. Detección y manejo de la ERC. Documento de consenso. Nefrologia (Madr.) 2014; 34: 243-262.

[44] Fernández Camblor C, Melgosa Hijosa M. Enfermedad renal crónica en la infancia. Diagnóstico y tratamiento. Protoc Diagn Ter Pediatr 2014; 1: 385-401.

[45] Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison Manual de Medicina. 17ª Edición. McGraw-Hill/Interamericana de España, Madrid 2010.

[46] Otero A, de Francisco A, Gayoso P, et al. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. Nefrología 2010; 30: 78-86.

[47] Wakasugi M, Kawamura K, Yamamoto S, et al. High mortality rate of infectious diseases in dialysis patients: a comparison with the general population in Japan. Ther Apher Dial 2012; 16:226-231.

[48] Bitsori M, Galanakis E. Vaccine-preventable infection morbidity of patients with chronic kidney disease and cocoon vaccination strategies. Expert Rev Vaccines 2015; 14: 1385-1395.

[49] Guidelines for vaccinating dialysis patients and patients with chronic kidney disease summarized from Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). December 2012. Disponible en: https://www.cdc.gov/dialysis/pdfs/vaccinating_dialysis_patients_and_patients_dec2012.pdf [consultado 19 junio 2017].

[50] Viasus D, Garcia C, Cruzado JM, et al. Epidemiology, clinical features and outcomes of pneumonia in patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2012; 26: 2899-2906.

[51] Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, et al. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 2002; 40:365-372.

[52] Neu AM. Immunizations in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2012; 27: 1257-1263.

[53] 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. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html [consultado 29 agosto 2017].

[54] Centers for Disease Control and Prevention. CDC Guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. MMWR Recomm Rep 2013; 62: 1-19.

[55] Grupo de trabajo vacunación en sanitarios de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en trabajadores sanitarios. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion_sanitarios.pdf https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html [consultado 29 agosto 2017].

[56] Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, septiembre 2004. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf [consultado el 10 de octubre de 2017].

[57] Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. BMC Med 2014; 12: 159.

[58] Blachier M Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol 2013; 58: 593-608.

[59] World Health Organisation. Global status report on alcohol and health 2014. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/ [consultado 29 agosto 2017].

[60] World Health Organisation. Global status report on alcohol and health 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf [consultado el 4 de septiembre de 2017].

[61] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Nacional sobre Drogas. Estadísticas 2015. Alcohol, Tabaco y otras drogas. Disponible en: http://www.pnsd.msssi.gob.es/ca/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/ESTADISTICAS_2015.pdf [consultado 29 agosto 2017].

[62] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm [consultado 29 agosto 2017].

[63] Kim DK, Riley LE, Hunter P. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2018. Ann Intern Med 2018; 168: 210-220.

[64] Hemann EA, McGill JL, Legge KL. Chronic ethanol exposure selectively inhibits the influenza-specific CD8 T cell response during influenza a virus infection. Alcohol Clin Exp Res 2014; 38: 2403-2413.

[65] Greenbaum A, Chaves SS, Perez A, et al. Heavy alcohol use as a risk factor for severe outcomes among adults hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2005–2012. Infection 2014; 42: 165-170.

[66] Barr T, Helms C, Grant K, et al. Opposing effects of alcohol on the immune system. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2016; 65: 242–251.

[67] Torres A, Rodríguez-Créixems M, Grau I, et al. Underlying clinical conditions and invasive pneumococcal disease (IPD) in adults in Spain (ODIN study, 2010-2012). En: European Respiratory Society Annual Congress, 2013. Barcelona, Spain; 2013.

[68] Sanz F, Uranga A, García JM. Vacunación antineumocócica en pacientes con comorbilidades- Monogr Arch Bronconeumol 2014; 1: 122–131.

[69] Iida-Ueno A, Enomoto M, Tamori A. Hepatitis B virus infection and alcohol consumption. World J Gastroenterol 2017; 23: 2651-2659.

[70] Alter, MJ. Vaccinating Patients with Chronic Liver Disease. Gastroenterol Hepatol 2012; 8: 120-122.

[71] Kramer JR, Hachem CY, Kanwal F, et al. Meeting vaccination quality measures for hepatitis A and B virus in patients with chronic hepatitis C infection. Hepatology 2011; 53: 42-52.

[72] Debes J, Singh D. Beyond one virus: vaccination against hepatitis B after hepatitis C treatment. Lancet Infect Dis 2018; 18: 246-247.

[73] Grupo de trabajo hepatitis A en grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, abril 2017. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_HepatitisA.pdf [consultado 29 agosto 2017].

[74] Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, et al. Safety and immunogenicity of Hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. Hepatology 1998; 27: 881-886.

[75] WHO position paper on hepatitis A vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2012; 87: 261-276.

[76] Powers AC. Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología. En Kasper D, Fauci A, Hauser S, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e edición (2016). McGraw-Hill Interamericana Eds.

[77] Triplitt C, Solis-Herrera C, Reasner C, et al. Classification of Diabetes Mellitus. (Massachusetts, Estados Unidos: MDText.com, Inc.). 2015. PMID 25905343.

[78] Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes, 2016. Resumen de orientación. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf?ua=1 [consultado 29 agosto 2017].

[79] Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes type 1 and type 2 and adult vaccination. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/diabetes.html [consultado 29 agosto 2017].

[80] Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalencia de la diabetes mellitus y de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en España: estudio di@bet.es. Diabetología 2012; 55: 88-93.

[81] Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación), Sociedad Española de Diabetes (SED) y Federación Española de Diabetes (FED). Estudio Di@bet.es Disponible en: http://www.ciberdem.org/programas-de-investigacion/proyectos/estudio-di-betes [consultado 29 agosto 2017].

[82] Centers for Disease Control and Prevention. Immunization Action Coalition. Vaccinations for adults with diabetes. Disponible en: http://www.immunize.org/catg.d/p4043.pdf [consultado 29 agosto 2017].

[83] American Diabetes Association. Position statement. Influenza and pneumococcal immunization in diabetes. Diabetes Care 2004. 27(sup 1): s111-s113.

[84] Akbar DH. Bacterial pneumonia: comparison between diabetics and non-diabetics. Acta Diabetol 2001; 38: 77–82.

[85] Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. Diabetes Care 2008; 31: 1541–1545.

[86] Younossi Z, Kochems K, de Ridder M, et al. Should adults with diabetes mellitus be vaccinated against hepatitis B virus? A systematic review of diabetes mellitus and the progression of hepatitis B disease. Hum Vaccin Immunother 2017; 13: 2352-2363.

[87] Henry B, Baclic O. Summary of the NACI update on the recommended use of hepatitis B vaccine. Can Commun Dis Rep 2017; 43: 104-106.

[88] Kabel AM. Bleeding disorders: insights into aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. Int J Hematol Disorders 2014; 1: 22-26.

[89] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Hemofilia. Aspectos organizativos. Noviembre 2012. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_AspectosOrganizativos.pdf [consultado 29 agosto 2017].

[90] Annual review of infections in UK blood, tissue and organ donors: 2016. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/646726/hpr3317_nhsbt.pdf [consultado el 31 de octubre de 2017].

[91] National Haemophilia Foundation. Medical and Scientific Advisory Council. MASAC recommendations on administration of vaccines to Individuals with bleeding disorders. October 2013. Disponible en: https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/masac221.pdf [consultado el 17 de noviembre de 2017].

[92] Makris M, Conlon CP, Watson HG. Immunization of patients with bleeding disorders. Haemophilia 2003; 9: 541–546.

[93] Immunization Action Coalition. Administering Vaccines: Dose, Route, Site, and Needle Size. Disponible en: http://www.immunize.org/catg.d/p3085.pdf [consultado 29 agosto 2017].

[94] Centers for Disease Control and Prevention. General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Special Situations. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/special-situations.html [consultado 29 agosto 2017].

[95] Grupo de Trabajo sobre Guías de Tratamiento. Federación Mundial de Hemofilia (FMH). Guías para el tratamiento de la hemofilia. 2ª edición. Disponible en: http://www1.wfh.org/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=dq-Llx1qh4fh9rA1ClY-AcT8qrlJFf4YXsaSwJIfx0U [consultado 29 agosto 2017].

[96] Carpenter SL, Soucie JM, Presley RJ, et al. Hepatitis B vaccination is effective by subcutaneous route in children with bleeding disorders: a universal data collection database analysis. Haemophilia 2015; 21: e39-43.

[97] Ragni MV, Lusher JM, Koerper MA, et al. Safety and immunogenicity of subcutaneous hepatitis A vaccine in children with haemophilia. Haemophilia 2000; 6: 98-103.

[98] Gazengel C, Courouce AM, Torchet MF, et al. Use of HBV vaccine in hemophiliacs. Scand J Haematol 1984; 40: 323-328.

[99] Benz EJ. Capítulo 18. Hemoglobinopatías. Harrison. Principios de Medicina Interna.18ª ed.

[100] DeBaun MR, Frei-Jones MJ, Vichinsky EP. Hemoglobinopathies. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 462.

[101] Modella B, Darlisona M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bulletin of the World Health Organization 2008; 86: 480–487.

[102] Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N°311. Junio de 2016. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/ [consultado 29 agosto 2017].

[103] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2014; 384: 766-781.

[104] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estudio ALADINO 2015: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2015. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición, Madrid 2016. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Estudio_ALADINO_2015.pdf [consultado 1 septiembre 2017].

[105] Jain S, Chaves SS. Obesity and Influenza. Clin Infect Dis 2011; 53: 422-424.

[106] Kwong JC, Campitelli MA, Rosella LC. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada, a cohort study, Clin Infect Dis 2011; 53: 413-421.

[107] Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010, MMWR Recomm Rep 2010; 59: 1-62.

[108] Santa-Olalla Peralta P, Cortes-Garcia M, Vicente-Herrero M, et al. Risk factors for disease severity among hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Spain, April–December 2009. Euro Surveill 2010; 15(38). pii:19667.

[109] Diaz E, Rodriguez A, Martin-Loeches I, et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). Chest 2011; 139: 382-396.

[110] Organización Mundial de la Salud. Convenio marco de la OMS para el control del Tabaco. Compendio de indicadores del CMCT de la OMS. Disponible en: http://www.who.int/fctc/reporting/Compendium/es/ [consultado el 17 de abril de 2018].

[111] Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. N Engl J Med 2000; 342: 681-689.

[112] US National Cancer Institute and World Health Organization. The economics of tobacco and tobacco control. national cancer institute tobacco control monograph 21. NIH Publication No. 16-CA-8029A. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; and Geneva, CH: World Health Organization; 2016. Disponible en: https://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/monographs/21/docs/m21_complete.pdf [consultado el 17 de noviembre de 2017].

[113] World Health Organization. Global status report on non communicable diseases 2010. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf?ua=1 [consultado 29 agosto 2017].

[114] Organización Mundial de la Salud - ENT Perfiles de países, 2014. Disponible en: http://www.who.int/nmh/countries/esp_es.pdf?ua=1 [consultado 29 agosto 2017].

[115] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud 2013. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Indicadores2013.pdf [consultado 29 agosto 2017].

[116] ESTUDES 2016/2017- Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias. Observatorio español sobre drogas. PNSD. Disponible en: http://www.pnsd.msssi.gob.es/ca/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_ESTUDES.htm [consultado 19 abril de 2018].

[117] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Muertes atribuibles al consumo de tabaco en España, 2000-2014. Información y estadísticas sanitarias 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/MuertesTabacoEspana2014.pdf [consultado 1 septiembre 2017].

[118] Qiu F, Liang CL, Liu H, et al, Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? Oncotarget 2017; 8: 268–284.

[119] Ananthakrishnan, AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015;12: 205–217.

[120] Dahlhamer JM, Zammitti EP, Ward BW, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among adults aged ≥18 years – United States, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65: 1166-1169..

[121] World Gastroenterology Organization. WGO Global Guidelines. Inflammatory Bowel Disease. 2015.

[122] Jiang H, Wang S, Deng M, et al. Immune response to hepatitis B vaccination among people with inflamatory bowel disease: a systematici review and meta-analysis. Vaccine 2017; 35: 2633-2641.

[123] Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2015; 50: 942-951.

[124] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012; 142: 46-54.

[125] Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, et al. Altas tasas de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en Navarra. Resultados de un estudio prospectivo y poblacional. Gastroenterol Hepatol 2008; 31: 111-116.

[126] Gomollón F, García-López S, Sicilia B, et al. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. Gastroenterol Hepatol, 2013; 36: e1-e47.

[127] Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. Rev Esp Enferm Dig 2001; 93: 9-20.

[128] Saro Gismera C, Riestra Menéndez S, Milla Crespo A, et al. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal ein Gijon, Asturias. Gastroenterol Hepatol 2000;23: 322-7.

[129] Lucendo AJ, Hervías D, Roncero Ó,et al. Epidemiology and temporal trends (2000–2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a central region of Spain. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014; 26: 1399–1407.

[130] European Commission. Health and long-term care in the European Union. Special Eurobarometer 2007. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/ph_publication/eb_health_en.pdf [consultado 29 agosto 2017].

[131] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas del Sistema Nacional de Salud. Madrid. 2013.

[132] Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bulletin of the World Health Organization 2003; 81: 646-656.

[133] Sociedad Española de Reumatología. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española.Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001.

[134] Pueyo MJ, Surís X, Larrosa M, et al. Importancia de los problemas reumáticos en la población de Cataluña: prevalencia y repercusión en la salud percibida, restricción de actividades y utilización de recursos sanitarios. Gac Sanit 2012; 26: 30-36.

[135] Rodríguez C, Nantes O, Gómez M, et al. Recomendaciones de vacunación en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). An Sist Sanit Navar 2013; 36: 63-75.

[136] Región de Murcia. Protocolo de vacunación en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Disponible en: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/361545-intestinal_protocolo.pdf [consultado el 30 de octubre de 2017].

[137] Corazza G, Lazzari R, Frisoni M, A et al. Splenic function in childhood coeliac disease. Gut 1982; 23: 415-416.

[138] Polanco Allué I, Ribes Koninckx C. Enfermedad celíaca. En: Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP. 2ª ed. Madrid: Ergón S.A.; 2010. p. 37-46.

[139] Department of Health. Immunisation of individuals with underlying medical conditions. The Green Book. October 2016. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/immunisation-of-individuals-with-underlying-medical-conditions-the-green-book-chapter-7 [consultado el 13 de abril de 2018].

[140] Ferguson A, Hutton M, Maxwell J, et al. Adult coeliac disease in hyposplenic patients. Lancet 1970; 1: 163-164.

[141] Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza G. Postesplenectomy and hyposplenic states. Lancet 2011; 378: 86-97.

[142] Di Sabatino A, Brunetti L, Maffè G, et al. It is worth investigating splenic function in patients with celiac disease? World J Gastroenterol 2013; 19: 2313-2318.

[143] Corazza G, Zoli G, Di Sabatino A, et al. A reassesment of splenic hypofunction in celiac disease. Am J Gastroenterol 1999; 94: 391-397.

[144] Ludvigsson J, Olén O, Bell M. Coeliac disease and risk of sepsis. Gut 2008; 57: 1074-1080.

[145] Thomas H, Wolton C, Yeates D, et al. Pneumococcal infection in patients with coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20: 624-628.

[146] Zingone F, Abdul Sultan A, Crooks CJ, et al. The risk of community-acquired pneumonia among 9803 patients with coeliac disease compared to the general population: a cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44: 57-67.

[147] Simons M, Scott-Sheldon A, Risech-Neyman Y, et al. Celiac disease and increased risk of pneumococal infection: A systematic review and meta-analysis. Am J Med 2018; 131: 83-89.

[148] Ludvigsson J, Bai J, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut 2014; 63: 1210-1228.

[149] Kuchar E, Miśkiewicz K, Karlikowska M. A review of guidance on immunization in persons with defective or deficient splenic function. Br J Haematol 2015; 171: 683-694.

[150] Di Sabatino A, Lenti M, Corazza G. Spleen registry: still a chimera. Clin Infect Dis 2018; 67: 562-563.

[151] Arístegui J, Ruíz J, Hernández T, et al. Documento de consenso sobre la vacunación de niños inmunodeprimidos. AEP-SLIPE-ALAPE 2015. Disponible en: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/vacunacion_de_ninos_en_situaciones_especiales._documento_de_consenso_de_sscc._2015.pdf [Consultado el 22 de marzo de 2018].

[152] Zingone N, Capone P, Tortosa R, et al. Role of gluten intake at the time of hepatitis B virus vaccination in the immune response of celiac patients. Clin Vacc Immunol 2013; 20: 660-662.

[153] Anania C, Olivero F, Spagnolo A, et al. Immune response to vaccines in children with celiac disease. World J Gastroenterol 2017; 23: 3205-3213.

[154] Schäppi M, Meier S, Bel M, et al. Protective antibody responses to influenza A/H1N1/09 vaccination in children with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54: 817-819.

3. PERSONAS INSTITUCIONALIZADAS

3.1. Residentes en centros sociosanitarios

Marta Soler Soneira y Susana López Hernández

Este grupo de población incluye a aquellas personas que residen en instituciones residenciales donde se coordina la asistencia sanitaria de baja complejidad y la atención psicosocial a colectivos en situación de dependencia[1], entre los que se incluyen residencias sociales (centros residenciales para mayores o centros gerontológicos), hospitales de media/larga estancia (centros de personas con discapacidad), hospitales psiquiátricos e instituciones geriátricas. Además se incluyen dentro de este grupo los centros de día para personas mayores en situación de dependencia, dado que aunque tiene un carácter diurno las personas conviven en un entorno cerrado durante un periodo de tiempo que puede ser prolongado.

La Encuesta de discapacidad, autonomía personal y situaciones de dependencia (EDAD) muestra que de las 300.000 personas residentes en centros, 269.139 declararon tener alguna discapacidad. De éstos más de 200.000 personas se encuentran en residencias sociales. Predominan las mujeres (65,2%) y las personas de mayor edad (el 82,6% tiene 65 o más años). Entre estos últimos, casi tres de cada cuatro son mayores de 80 años[2]. Por otra parte, existen alrededor de 3.000 centros de día donde acuden en torno a 88.000 personas[3].

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de morbi-mortalidad en residentes de las instituciones mencionadas, teniendo una gran repercusión en los hospitales de media y larga estancia, así como en las residencias sociales[4]. Hay diversos factores que aumentan el riesgo de infección en estas personas:

- El principal factor de riesgo de infección de estas personas es **la edad.** El envejecimiento se acompaña de un deterioro inmunitario o inmunosenescencia, que afecta tanto a la inmunidad adaptativa (función de las células B y T), como a la inmunidad innata. Esto condiciona alteraciones de la inmunidad celular, con disminución de la hipersensibilidad retardada, que podría ser la causa de una reactivación de infecciones latentes como herpes zóster o tuberculosis[5] y alteraciones de la inmunidad humoral que explicaría algunos fallos de respuesta inmune tras la vacunación frente a neumococo o a virus de la gripe. Además, los cambios fisiológicos del envejecimiento como la disminución de la elasticidad de la piel, la disminución del reflejo de la tos y de la acidez gástrica son factores relacionados con la edad que contribuyen al desarrollo de infecciones.
- **Vivir agrupados** durante largo tiempo, puede incrementar la exposición y transmisión de las enfermedades infecciosas debido al contagio persona-persona o a través de objetos contaminados[6].
- **Otros factores** como enfermedades crónicas, inmunodepresión, malnutrición y polimedicación .
- **Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS)**, debido a la alta prevalencia de discapacidad y necesidad de asistencia sanitaria especializada[7].

A diferencia de los hospitales de agudos, la prevalencia de las infecciones en estos centros no se conoce bien, especialmente debido a una menor implantación de programas de prevención y control de la infección, así como por las características heterogéneas de los centros geriátricos. En España, la prevalencia de infecciones en estas personas es muy variable, desde 5,8 a 38,5%, como ocurre en otros países como EEUU (prevalencias entre 2,8 y 32,7%).

En relación a las enfermedades inmunoprevenibles, la gripe y la neumonía bacteriana son las infecciones que se asocian con mayor mortalidad en las personas institucionalizadas, a la vez

que constituyen un motivo frecuente de traslado al hospital. Es importante señalar que la presentación clínica de la enfermedad es a menudo atípica, lo cual dificulta el diagnóstico y el tratamiento.

- *Gripe*. más del 90% de las muertes por gripe ocurren en mayores de 60 años, así como en pacientes de cualquier edad con enfermedades crónicas subyacentes[8,9,10,11]. La mortalidad se produce, sobre todo, por complicaciones bacterianas, principalmente neumocócicas, y por descompensaciones de la enfermedad de base[12].

  Durante el desarrollo de un brote, el riesgo de infección es elevado en las personas residentes, más del 60% puede infectarse debido a que se encuentran en un entorno cerrado y al contacto estrecho entre ellas y con el personal cuidador. Un 52% de las personas infectadas puede desarrollar neumonía (complicación más grave), siendo más habitual la neumonía secundaria, generalmente por *S. pneumoniae* o *S. aureus*[13].

- *Neumonía bacteriana*. *S. pneumoniae* es la principal causa de neumonía bacteriana seguido de *H. influenzae*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis* y bacilos Gram negativos. La tasa de mortalidad por neumonía adquirida en estas instituciones es significativamente mayor que la adquirida en la comunidad para la población de edad avanzada.

Recomendaciones específicas de vacunación

De los países de nuestro entorno sólo Canadá establece recomendaciones de vacunación en residentes en instituciones de larga estancia[14]. En EEUU se recomienda la vacunación frente a gripe en pacientes de centros de media o larga duración y centros de día)[15,16] y en algunos Estados también se recomienda la vacunación frente a neumococo[17].

De entre todas las infecciones más frecuentes en este grupo descritas anteriormente, se dispone de vacunas frente a la enfermedad neumocócica y la gripe. Actualmente se están desarrollando nuevas vacunas frente a otras infecciones, como la producida por *C. difficile* y por *S. aureus* resistente a meticilina. De momento se han realizado diferentes ensayos clínicos, pero no hay ninguna vacuna de este tipo autorizada a nivel europeo.

Se debe evaluar en este colectivo la necesidad de administrar las vacunas frente a tétanos y difteria, en caso de que fuera necesario completar la pauta establecida[18], así como varicela y triple vírica. Por otra parte, dependiendo de la presencia de enfermedades crónicas subyacentes o del estado de inmunodepresión del residente sería aplicable lo descrito en el apartado de deficiencias inmunitarias secundarias o en el apartado de enfermedades crónicas.

A continuación figuran las vacunas específicas recomendadas en este colectivo (tabla 24)

- ***Gripe:*** Tanto desde organismos internacionales[19,20] como desde el CISNS[21] se recomienda la prevención de la gripe mediante vacunación de los grupos vulnerables de alto riesgo. La mayoría de las personas en estos centros son mayores y/o tienen factores de riesgo, o conviven o contactan con las personas de riesgo, por lo que se recomienda la vacunación anual frente a la gripe.

- ***Neumococo:*** Se ha evaluado recientemente la vacunación frente a enfermedad neumocócica en los diferentes grupos de riesgo en el seno del CISNS[22]. Se recomienda la vacunación con VNP23 en personas institucionalizadas. En caso de padecer alguna enfermedad crónica y/o grado de inmunodepresión se puede contemplar la vacunación con VNC13 de manera adicional, según lo recomendado en estos grupos (apartado de deficiencias inmunitarias secundarias o en el apartado de enfermedades crónicas).

- ***Hepatitis B en centros residenciales psiquiátricos:***

Las personas con discapacidad mental que residen en centros residenciales psiquiátricos han tenido históricamente altas tasas de infección por VHB, aunque la prevalencia de infección ha disminuido sustancialmente desde la implementación de la vacunación de la hepatitis B rutinaria en estos entornos. Sin embargo, tal y como se demuestra en el estudio realizado en EEUU (CDC) los brotes en residentes siguen siendo frecuentes como consecuencia del comportamiento de algunas personas y se confirma la necesidad de continuar e intensificar las políticas de vacunación en este grupo poblacional[23,24,25]. La duración de la estancia en las instituciones psiquiátricas afecta a la probabilidad de infección, en las estancias de larga duración se incrementa la oportunidad para una transmisión viral.

En el documento de vacunación en adultos (2004), se recoge la recomendación de vacunar frente a hepatitis B a las personas con discapacidad mental que están acogidas en instituciones y al personal que trabaja con ellas.

En EEUU, se recomienda la vacunación a pacientes que residen en estos centros y también al personal que trabaja en los mismos[26,27]. El documento de posicionamiento de la OMS recomienda la vacunación a las personas que tengan un riesgo especial de contraer la infección y al personal a cargo de los mismos.

Se recomienda la vacunación frente a hepatitis B a las personas con discapacidad mental, no vacunadas con anterioridad y previa serología, con estancia temporal o permanente en centros psiquiátricos

Tabla 24. *Vacunación de personas institucionalizadas*

Vacunación recomendada	Pauta	Notas
Gripe	1 dosis anual	
Neumococo	1 dosis VNP23	Si enfermedad subyacente revisar pauta vacunación (texto)
Hepatitis B	3 dosis	En residentes de centros psiquiátricos.

3.2. Residentes en instituciones penitenciarias

María de Viarce Torres de Mier

El riesgo de adquirir una enfermedad transmisible es alto entre la población residente de un centro penitenciario si lo comparamos con la comunidad a la que pertenece. Esto se debe, en parte, a la alta proporción de individuos con conductas de riesgo, alta prevalencia de enfermedades transmisibles o la dinámica de rotación entre la población penitenciaria.

En España, la población reclusa en el año 2016 era de 55.141 hombres (92,5%) y 4.448 mujeres (7,5%); es decir, de 59.589 personas en total[28,29].

Como en otros grupos de población adulta, en primer lugar se debe actualizar el estado de vacunación de la población reclusa administrando en su caso las vacunas correspondientes (ver apartado de vacunación en población adulta sana). Las personas nacidas entre 1967 y 1983 (en este periodo solo se recomendaba 1 dosis)[30] y las nacidas posteriormente a 1983, que no estén vacunadas con dos dosis de vacuna triple vírica (frente a sarampión, rubeola y parotiditis), deben completar esta vacunación. Se oferta vacunación frente a la gripe a todas las personas reclusas, aunque se hace hincapié en la vacunación de las personas mayores, preferentemente a partir de los 65 años, y aquellas con condiciones que aumentan el riesgo de padecer complicaciones tras infección por el virus de la gripe[31].

En la tabla 25 se resumen las recomendaciones específicas de vacunación en este grupo de población. Además, debe tenerse en cuenta que la presencia de otros factores de riesgo adicionales (inmunodepresión, infección VIH, personas que se inyectan drogas, hepatopatías, etc.) puede requerir la administración de otras vacunas (consultar apartado correspondiente de este documento).

- **Hepatitis B.** El programa de vacunación frente a VHB en las prisiones españolas, implementado desde hace más de 20 años, sigue vigente y con buenos resultados[32].

  Pauta de 3 dosis (0, 1 y 6 meses). Se recomienda la realización de marcadores antes de la vacunación por las mayores posibilidades de seropositividad en este grupo. No está recomendada la determinación serológica tras la vacunación.

Tabla 25. *Vacunación en residentes de instituciones penitenciarias*

Grupo de Riesgo	Vacunación	Pauta
- **Población de instituciones penitenciarias**	Hepatitis B	3 dosis

Bibliografía personas institucionalizadas

[1] Fuentes V, Ballesteros L, Botello B, et al. Recomendaciones para la prevención de la transmisión de microorganismos multirresistentes durante la atención a residentes colonizados-infectados en centros residenciales. Secretaría General de Salud Pública y Consumo, Junta de Andalucía, 2017. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_4_p_1_vigilancia_de_la_salud/GuiaResidenciasMar2017v6corregido.pdf [consultado el 17 de noviembre de 2017].

[2] Encuesta de discapacidad, autonomía personal y situaciones de dependencia (EDAD). Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ssi/discapacidad/informacion/encuestaEdad2008.htm [consultado el 2 de diciembre de 2017].

[3] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Mayores y Servicios Sociales. Subdirección General de Planificación, Ordenación y Evaluación. Servicios sociales dirigidos a personas mayores en España. (2014). Disponible en: http://www.espaciomayores.es/interpresent3/groups/imserso/documents/binario/opm_ssppmm_dic2011_texto_20140.pdf [consultado el 2 de diciembre de 2017].

[4] Mathei C, Niclaes L, Suetens C, et al. Infections in residents of nursing homes. Infect Dis Clin N Am 2007; 21: 761-772.

[5] Canut A. Infecciones en residencias de ancianos: microorganismos más frecuentes, uso de antimicrobianos y resistencias bacterianas. Rev Esp Geriatr Gerontol 2007; 42 (supl 1): 27-38.

[6] Smith PW, Gail B, Bradely S, et al. SHEA/APIC Guideline: Infection prevention and control in the long-term care facility. Am J Infect Control 2008; 36: 504-535.

[7] Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estudio EARCAS, Eventos adversos en residencias y centros asistenciales sociosanitarios. Informes, Estudios e Investigación 2011 Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EARCAS.pdf [consultado el 2 de septiembre de 2017].

[8] World Health Organization. Vaccines against influenza. WHO position paper- November 2012. Disponible en: http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1 [consultado el 2 de septiembre de 2017].

[9] Department of Health (England). Influenza. Green Book Chapter 19 v10_0. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/456568/2904394_Green_Book_Chapter_19_v10_0.pdf [consultado el 2 de septiembre de 2017].

[10] Centers for Disease Control and Prevention. People at high risk of developing flu–related complications. Disponible en: https://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm [consultado el 2 de septiembre de 2017].

[11] Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España .Temporada 2016-2017. Disponible en: http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20162017/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2016-2017_v.10agosto2017.pdf [consultado el 2 de septiembre de 2017].

[12] Mato G, Mariano A, Alcudia F, et al. Vacunación antigripal en personas mayores. Rev Esp Geriatr Gerontol 2011; 46: 89–95.

[13] Mark L, Metersky A, Robert G, et al. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. Int J Infect Dis 2012; 16: e321-e331.

[14] Public Health Agency of Canada. Part 3-Vaccination of specific populations. Canadian Immunization Guide, 2014. Disponible en: http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ciggci/p03-eng. [consultado el 2 de septiembre de 2017].

[15] Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for Influenza outbreak management in long-term care facilities. Disponible en: https://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/ltc-facility-guidance.htm [consultado el 2 de septiembre de 2017].

[16] Centers for Disease Control and Prevention. Key facts about seasonal flu Vaccine. Disponible en: https://www.cdc.gov/flu/protect/keyfacts.htm. [consultado el 2 de septiembre de 2017].

[17] Centers for Disease Control and Prevention. Menu of state long-term care facility influenza vaccination laws. Disponible en: https://www.cdc.gov/phlp/publications/topic/menus/ltcinfluenza/index.html [consultado el 2 de septiembre de 2017].

[18] Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, septiembre 2004. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf [consultado el 10 de octubre de 2017].

[19] World Health Organisation. WHO position paper. Vaccines against influenza. Wkly Epidemiol Rec 2012; 87: 461-476.

[20] European Centre for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza vaccination in Europe Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for the 2012–13 influenza season. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Seasonal-influenza-vaccination-Europe-2012-13.pdf [consultado el 30 de octubre de 2017].

[21] Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 18 de julio de 2017. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf [consultado el 30 de octubre de 2017].

[22] 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. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf [consultado 19 junio 2017].

[23] Jasuja S, Thompson N, Peters Ph, et al. Investigation of hepatitis B virus and human immunodeficiency virus transmission among severely mentally ill residents at a long term care facility. PLOS ONE 2012;7:e43252.

[24] Vellinga A, Van Damme P, Meheus A. Hepatitis B and C in institutions for individuals with intellectual disability. J Intellect Disabil Res 1999; 43: 445-453.

[25] Asensio F, Bayas J, Bertran M, et al. Prevalence of hepatitis B infection in long-stay mentally handicapped adults. Eur J Epidemiol 2000; 16: 725-729.

[26] Kim DK, Riley LE, Hunter P, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018; 67; 158–160.

[27] Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 2018; 67(RR-1): 1-36.

[28] Informe general anual de Instituciones Penitenciarias, 2016. Ministerio de Interior. Disponible en: http://www.institucionpenitenciaria.es/web/export/sites/default/datos/descargables/publicaciones/Informe_General_2016_acc.pdf [consultado 12 junio 2018].

[29] Ministerio de Interior. Estadística de población reclusa. Disponible en: http://www.institucionpenitenciaria.es/web/portal/documentos/estadisticas.html?r=m&adm=TES&am=2016&mm=12&tm=GENE&tm2=GENE [consultado 12 junio 2018].

[30] Centro Nacional de Epidemiología. Estudio seroepidemiológico: Situación de las enfermedades vacunables en España. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1996. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/SEROEPIDEMIOLOGICO.pdf [consultado 22 diciembre 2017].

[31] Recomendaciones de Vacunación frente a la gripe. Temporada 2017-2018. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, septiembre 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf [consultado el 17 de noviembre de 2017].

[32] Sequera VG, Bayas JM. Vacunación en población encarcelada. Una revisión. Rev Esp Sanid Penit 2012; 14: 99-105.

4. OTROS GRUPOS DE RIESGO

Aurora Limia Sánchez y Silvia Rivera Ariza
Síndrome de Down: Josep María Corretger Rauet, Luis Carlos Urbiztondo Perdices y Eva Borràs López.
Mujeres con tratamiento escisional de cérvix: Jaime Jesús Pérez Martín

4.1. Implante coclear

El **implante coclear** es una tecnología que ha revolucionado el mundo de la deficiencia auditiva profunda neurosensorial que supone actualmente una ayuda tecnológica imprescindible para el tratamiento de determinado tipo de sorderas. El primer dispositivo se colocó en febrero de 1957 y en España en 1985. Actualmente, en España se estima que viven unas 13.500 personas con implantes cocleares[1].

Las personas receptoras de implante coclear o aquellas candidatas a recibirlo poseen un alto riesgo de ENI, por lo que deben recibir vacunación secuencial frente a neumococo (VNC+VNP23). El número de dosis de vacuna conjugada depende de la edad de inicio: pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida seguida de VNP23 a partir de los 2 años de edad; entre los 2 y 6 años de edad, se administrarán 2 dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) de haber recibido la última dosis de VNC13; a partir de los 6 años, se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con un intervalo recomendado de 12 meses (mínimo de 8 semanas). En todas las situaciones se administrará una dosis de VNP23 5 años después[2]. En estas personas se recomienda, además, la vacuna frente a la gripe con carácter anual[3] (tabla 26).

Por no considerarse de alto riesgo y por la situación epidemiológica actual, estas personas no son candidatas a recibir las vacunas frente a *N. meningitidis* ni frente a *H. influenzae* tipo b. Por otra parte, las infecciones causadas por *Haemophilus* en personas con implante coclear suelen estar causadas por *H. influenzae* no tipificados[4,5,6].

4.2. Fístula de líquido cefalorraquídeo

La **fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR)** es relativamente frecuente en personas con fractura de base de cráneo[7]. Se define fístula a la salida anormal hacia el exterior de LCR, siendo producido en general por un desgarro de aracnoides y duramadre, permitiendo una comunicación del espacio subaracnoideo con el exterior. De esta manera, se produce una solución de continuidad entre la barrera ósea y las meninges (brecha osteomeníngea), generando una comunicación entre el endocráneo y el exocráneo. Dicha comunicación se da principalmente hacia las cavidades relacionadas con la base de cráneo: senos frontal y esfenoidal, celdillas etmoidales, trompa de Eustaquio y celdillas mastoideas[8,9,10,11]. Si bien no es muy frecuente, la brecha osteomeníngea puede generarse de forma "espontánea" (por debilidad congénita de las barreras anatómicas), lo que permite clasificar las fístulas en traumáticas y espontáneas[12]. Las fístulas traumáticas pueden ser secundarias a traumatismos o procedimientos quirúrgicos (iatrogénicas).

Las personas con fístula de LCR presentan alto riesgo de ENI, por lo que deben recibir la pauta combinada con una dosis de vacuna VNC seguida de una dosis de VNP23 con un intervalo mínimo de 8 semanas entre ambas dosis[2]. Además, tiene un mayor riesgo de complicaciones tras padecer gripe[13] (tabla 26).

4.3. Tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico o anticoagulantes

La utilización de un medicamento debe estar sustentado en un balance beneficio/riesgo, puesto que ningún tratamiento está libre de efectos secundarios, incluyendo también el ácido acetilsalicílico. Aunque la sugerencia de la relación causa-efecto entre la toma de ácido acetilsalicílico y el síndrome de Reye en menores no se apoya en evidencia suficiente[14], no se recomienda la toma de ácido acetilsalicílico en menores para evitar la aparición de este síndrome ante una infección vírica.

La utilización de ácido acetilsalicílico es de práctica habitual en enfermedades e intervenciones cardiovasculares[15,16]. En España se estima que hay alrededor de 2.200.000 personas tratadas con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS)[17]. Según el Informe del SNS 2016, el AAS es el 4º principio activo por envases más consumido en España tras el omeprazol, el paracetamol y la simvastatina, con unos 26 millones de envases consumidos durante 2015[18].

La inflamación es un componente esencial de la respuesta inmune a las vacunas[19], por lo que se ha considerado que puede producirse una peor respuesta inmune cuando se administran vacunas de manera concomitante con fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Esto se comprobó en estudios *in vitro*[20,21]. En estudios más recientes *in vivo*, en los que se han administrado vacunas junto con acetaminofeno, no se ha observado esta asociación ni en la infancia ni en la edad adulta[22,23]. Además, se ha observado que el uso crónico de ácido acetilsalicílico a bajas dosis en personas adultas no disminuye la respuesta inmune a vacunas frente a la gripe[24].

Las personas con trastornos de la coagulación y aquellas que reciben tratamiento anticoagulante tienen mayor riesgo de sangrado tras una inyección intramuscular. Para favorecer la hemostasia se debe hacer presión sobre la zona de punción (sin frotar) durante al menos 2 minutos. Estas personas tienen que estar advertidas de la posible formación de hematomas y en este caso el hielo y la inmovilización pueden ser útiles. Es conveniente el control visual tras la vacunación'[25]. En hemofilia o similares, vacunar inmediatamente después de recibir la terapia sustitutiva.

La administración por vía subcutánea, si está indicada en la ficha técnica, podría considerarse como alternativa a la intramuscular, aunque se prefiere esta última porque podría haber disminución de la inmunogenicidad'.

En la edad pediátrica, el riesgo de sangrado está en relación con el calibre de la aguja y no con la longitud de la misma, por lo que se empleará una aguja de calibre máximo 23G''[26].

No se han observado efectos adversos tras la vacunación frente a varicela asociados al tratamiento con salicilatos, aunque en las fichas técnicas de las vacunas frente a varicela figura la precaución de evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas posteriores a la vacunación[27].

En personas en tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico y aquellas con trastornos de la coagulación o que reciben tratamiento con anticoagulantes, se recomienda la administración anual de vacunación frente a la gripe'[28] (tabla 26).

4.4. Síndrome de Down (SD)

Para conocer la prevalencia del síndrome de Down (SD) se revisan dos fuentes de información, la Base de Datos Estatal de Discapacidad (BDEPD2012), que consta de más de 3 millones de registros de personas que han solicitado reconocimiento oficial de discapacidad, y la Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia (EDAD2008), realizada por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Para conocer la incidencia, la fuente principal es el

denominado Estudio colaborativo español de malformaciones congénitas (ECEMC), un Programa de Investigación que registra desde 1976 las alteraciones congénitas que se observan en recién nacidos. La EDAD2008 estima una población de 34.000 personas de 6 o más años con SD. La BDEPD2012 contabiliza 16.550 personas con SD que han sido reconocidas oficialmente con certificado de discapacidad en toda España. Respecto a la incidencia, se aprecia una sostenida disminución en las últimas décadas, desde los 16 nacimientos por cada 10.000 nacidos vivos a finales de los años 70, a los 5,5 por 10.000 en el periodo 2011-2015[29].

Las personas con SD padecen una inmunodeficiencia primaria que forma parte integral del síndrome[30,31]. Además, muestran una inmunosenescencia precoz'[32], que se corresponde con el envejecimiento prematuro que presentan estas personas[33]. Las alteraciones inmunitarias comprenden ligera a moderada linfopenia de los linfocitos T y B, alteración en la proliferación de células T inducida por mitógeno, reducción en las respuestas de anticuerpos específicos a la inmunización y defectos en la quimiotaxis de neutrófilos. Además, en las personas con síndrome de Down se producen con mayor frecuencia que en el resto de la población fenómenos de tipo autoinmune, como el hipotiroidismo y la enfermedad celíaca, además de ciertas anomalías hematológicas como la leucemia linfoblástica aguda y el trastorno mieloproliferativo transitorio. No obstante, no se trata de una inmunodeficiencia grave, por lo que se deben utilizar las vacunas atenuadas con normalidad si no existe ninguna otra contraindicación.

Las personas con SD tienen una particular predisposición a padecer infecciones, que durante décadas se ha asociado a anomalías del sistema inmune, hasta el punto de que el síndrome de Down es el síndrome genético identificado que más frecuentemente se asocia con defectos inmunitarios. En estas personas, además, se presentan problemas médicos y anatómicos concurrentes (anomalías estructurales y funcionales del aparato respiratorio): vías respiratorias superiores pequeñas, tono de las vías respiratorias superiores deficiente, laringomalacia, hipoplasia pulmonar y amígdalas linguales, cardiopatías, aspiraciones orofaríngeas, aspiración de cuerpo extraño, déficit intelectual y dismorfismo craneofacial) que aumentan la susceptibilidad a las infecciones y favorecen la localización de estas infecciones en el tracto respiratorio[34,35] , sobre todo durante los primeros 5 años de vida, pero también en edades más avanzadas[36].

Por otra parte, la particular predisposición a estas infecciones y una posible menor respuesta inmunitaria a ciertas vacunas[37] puede aconsejar la valoración de recomendaciones adicionales en este colectivo (tabla 26):

- **Hepatitis B.** La vacunación sistemática de los lactantes contra esta enfermedad contrarresta la predisposición de los menores con SD a padecerla y a su cronicidad. A pesar de que algunos estudios muestran una respuesta adecuada a la vacunación, similar a menores sin esta patología[38], otros muestran una seroconversión inferior a la habitual[39,40]. Por ello, está justificada la comprobación serológica de la respuesta tras la vacunación y valorar la necesidad de repetirla, sobre todo si van a frecuentar centros educativos especializados y similares.

- **Gripe**. Recientes trabajos han mostrado mecanismos inmunitarios agravantes de la gripe en personas con SD, lo que refuerza la recomendación de su vacunación sistemática a partir de los 6 meses de vida, independientemente de la coexistencia o no de otros factores de riesgo[41,42].

- **Neumococo**. Las personas con SD tienen características anatómicas e inmunológicas que incrementan el riesgo de padecer infecciones del tracto respiratorio, entre ellas de las producidas por neumococo, que las convierte en una de las principales causas de mortalidad en estas personas. Además, presentan envejecimiento precoz que afecta también al sistema inmunitario y la edad media de mortalidad se produce antes que en

la población general[43]. Por estas razones, se recomienda la vacunación frente a neumococo con pauta secuencial (VNC+VNP23). La pauta de vacunación depende de la edad de la persona y de si se ha vacunado previamente. En menores de 2 años se recomienda VNC13 por ser la que cubre mayor número de serotipos. El número de dosis depende de la edad de inicio: pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida seguida de VNP23 a partir de los 2 años de edad; entre los 2 y 6 años de edad, se administrarán 2 dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) de haber recibido la última dosis de VNC13; a partir de los 6 años, se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con un intervalo recomendado de 12 meses (mínimo de 8 semanas). En todas las situaciones se administrará una dosis de VNP23 que se repetirá 5 años después.

Los estudios sobre pautas secuenciales VNC13+VNP23 sugieren que los intervalos cortos entre ambas (por ejemplo, 8 semanas) pueden asociarse con un incremento de reactogenicidad local al compararlos con intervalos más amplios y que intervalos iguales o superiores a un año pueden dar lugar a una respuesta inmune mejorada frente a los serotipos de ambas vacunas, al compararlos con respuestas a dosis únicas de cualquiera de ellas[44]. Aunque el intervalo mínimo entre las vacunas VNC13 y VNP23 es de 8 semanas, se recomienda, por lo anteriormente expuesto, un intervalo de 12 meses entre ambas.

En caso de que hubieran recibido previamente VNP23, se administrará una dosis de VNC13 al menos 12 meses más tarde desde la última dosis.

Las recomendaciones del resto de vacunaciones sistemáticas no difieren de las estandarizadas. Su efectividad es comparable y también la reactogenicidad. En conclusión, las personas con SD deben recibir todas las vacunas indicadas en el calendario infantil de vacunaciones sistemáticas asignadas a cada edad, además de tener en consideración otras de indicación selectiva para grupos de riesgo, como son la vacunación antigripal anual a partir de los 6 meses de vida y la vacunación antineumocócica con pauta secuencial como en otras inmunodeficiencias primarias.

4.5. Tratamiento escisional de cérvix

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) se ha descrito como causa necesaria del cáncer de cérvix, pudiéndose reducir la incidencia del mismo mediante un programa de cribado[45]. El cribado consiste en la detección de citologías anormales y su posterior diagnóstico así como el tratamiento posterior cuando esté indicado. La actitud se verá condicionada por la lesión detectada, siendo en general de seguimiento posterior en las de bajo grado (LSIL/CIN1) y de tratamiento escisional en las de alto grado (HSIL/CIN 2-3)[46]; con posterioridad al tratamiento pueden aparecer reactivaciones/reinfecciones entre el 5 y el 30% de los casos lo que obliga a un cuidadoso seguimiento y a un segundo tratamiento al identificar las lesiones[47]. La carga de enfermedad anual en España de lesiones de alto grado (HSIL) se estima entre 54.087 y 92.423 mujeres mayores de 18 años[48]. Según datos del CMBD el número de intervenciones anuales (conizaciones e histerectomías) realizadas en mujeres con lesiones preneoplásicas en el quinquenio 2011-2015 osciló entre 10.444 y 11.753.

Aunque no se ha demostrado un beneficio terapéutico de la vacunación frente al VPH, distintos estudios han probado la eficacia de la vacuna para prevenir la reactivación o reinfección por los tipos vacunales. Un análisis con la vacuna bivalente observó una eficacia frente a la recurrencia transcurridos 60 días desde el tratamiento del 88,2% (IC95%: 14,8, 99,7) frente a CIN2+ independientemente del genotipo causal[49], sin embargo no se observaron diferencias en la tasa de recurrencias tras el tratamiento en otro estudio[50]. Estudios realizados

con la vacuna cuadrivalente han estimado, por un lado una eficacia frente a lesiones preneoplásicas de alto grado del 64,9% (IC95%: 20,1, 86,3)[51] y, en otro estudio, una tasa de recurrencia del 2,5% en el grupo de personas vacunadas frente al 7,2% en el de no vacunadas (diferencia significativa), siendo mayor la diferencia en las lesiones causadas por genotipos vacunales (2,5% en las no vacunadas frente a 8,5% en los no vacunadas) y el riesgo de recurrencia mayor entre las pacientes no vacunadas (HR=2,84; IC95%: 1,335, 6,042)[52].

Se recomienda vacunar frente a VPH a las mujeres que van a sufrir tratamiento escisional de cérvix con cualquiera de las vacunas disponibles, debiéndose administrarse de forma precoz tras el diagnóstico, preferentemente antes de la conización. Cuando la vacunación se realiza tras la conización, aunque no existe evidencia del plazo de tiempo para proteger frente a la reinfección o reactivación de la lesión preneoplásica, se recomienda administrar la vacuna VPH hasta 12 meses tras la conización (tabla 26).

No es necesario la realización de cribado de VPH prevacunal puesto que la vacunación está recomendada en todos los casos de lesiones preneoplásicas con tratamiento escisional independientemente del genotipo causal, si bien la determinación tiene interés para realizar estudios de seguimiento.

Se recomienda la vacunación a mujeres con lesiones preneoplásicas en las que se vaya a realizar intervención, independientemente de la edad, con pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses).

Tabla 26. *Vacunación en otros grupos de riesgo*

Otros grupos de riesgo	Vacunación recomendada	Pauta
Implante coclear	Neumococo (VNC+VNP23) Gripe	Intervalo de 12 meses (mínimo de 8 semanas) entre ambas vacunas Anual
Fístula de líquido cefalorraquídeo	Neumococo (VNC+VNP23) Gripe	Intervalo de 12 meses (mínimo de 8 semanas) entre ambas vacunas Anual
Tratamiento crónico con AAS o anticoagulantes	Gripe	Anual
Síndrome de Down	Hepatitis B Gripe Neumococo (VNC+VNP23)	3 dosis, si es necesario repetir tras serología Anual Intervalo de 12 meses (mínimo de 8 semanas) entre ambas vacunas
Mujeres con tratamiento escisional de cérvix	VPH	3 dosis*

*independientemente de la edad. Administrar de forma precoz tras el diagnóstico de la lesión, preferentemente antes de la intervención y hasta 12 meses tras la misma.

Bibliografía de otros grupos de riesgo

[1] Federación de Asociaciones de implantados cocleares de España. ¿Qué es un implante coclear? Disponible en: http://implantecoclear.org/index.php?option=com_content&view=article&id=76&Itemid=82 [consultado el 15 de julio de 2017].

[2] 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, mayo 2015. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf [consultado el 15 de julio de 2017].

[3] Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, septiembre 2016. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf [consultado el 15 de julio de 2017].

[4] National Advisory Committee on Immunization. Immunization recommendations for cochlear implant recipients. Can Commun Dis Rep 2003; 29: 1-4.

[5] Centers for Disease Prevention and Control. Cochlear Implants & Meningitis Vaccination. Disponible en: http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/mening/cochlear/dis-cochlear-faq-hcp.htm [consultado el 15 de julio de 2017].

[6] American Academy of Pediatrics. Cochlear implants in children: surgical site infections and prevention and treatment of acute otitis media and meningitis. Pediatrics 2010; 126: 381-391

[7] Komatsu M, Komatsu F, Cavallo L, et al. Purely endoscopic repair of traumatic cerebrospinal fluid rhinorrhea from the anterior skull base. Neurol Med Chir (Tokio) 2011; 51: 222-225.

[8] Nazar G, Iñiguez R, Iñiguez R. Fístula de líquido cefalorraquídeo en oído. Rev Otorrinonaringol cir cab-cuello 2001; 61: 125-132.

[9] Aydin K, Terzibasioglu E, Sencer S, et al. Localization of cerebrospinal fluid leaks by gadolinium-enhanced magnetic resonance cisternography: a 5-year single-center experience. Neurosurgery 2008; 62: 584-589.

[10] Scholsem M, Scholtes F, Collignon F, et al. Surgical magnament of anterior cranial base fractures with cerebrospinal fluid fistulae: a single-institution experience. Neurosurgery 2008; 62: 463-471.

[11] Liu P, Wu S, Li Z, et al. Surgical strategy for cerebrospinal fluid rhinorrhea repair. Neurosurgery 2010. 66: ons281-ons286.

[12] Locatelli D, Rampa F, Acchiardi I, et al. Endoscopic endonasal approaches for repair of cerebrospinal fluid leaks: nine-year experience. Neurosurgery 2006. 58: ons-246-ons257.

[13] Public Health Agency of Canada. Immunization of Persons with Chronic Diseases. In: Canadian Immunization Guide, Evergreen edition https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-7-immunization-persons-with-chronic-diseases.html#p3c6a12 [consultado el 15 de julio de 2017].

[14] Schrör K. Aspirin and Reye Syndrome: a review of the evidence. Paediatr Drugs 2007; 9: 195-204.

[15] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373: 1849–1860.

[16] Brotons Cuixart C, Moral Peláez I. Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con aspirina: ¿qué dicen las guías de práctica clínica?. Aten Primaria 2010; 42: 470-481.

[17] Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (datos no publicados), julio 2017.

[18] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2016. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm [consultado el 15 de julio de 2017].

[19] Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. Immunity, 2010; 33: 492–503.

[20] Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. Lancet 2009; 374: 1339–1350.

[21] Bancos S, Bernard MP, Topham DJ, et al. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. Cell Immunol 2009; 258: 18–28.

[22] Gross PA, Levandowski RA, Russo C, et al. Vaccine immune response and side effects with the use of acetaminophen with influenza vaccine. Clin Diagn Lab Immunol 1994; 1: 134-138.

[23] Chernesky M, O'Neill D, Pickard L, et al. Immunogenicity and adverse reactions of influenza vaccination in elderly patients given acetaminophen or placebo. Clin Diagn Virol 1993; 1: 129–136.

[24] Jackson ML, Bellamy A, Hill H, et al. Low-dose aspirin use does not diminish the immune response to monovalent H1N1 influenza vaccine in older adults. Epidemiol Infect 2016; 144: 768–771.

[25] Immunization Action Coalition. Administering Vaccines: Dose, Route, Site, and Needle Size. Disponible en: http://www.immunize.org/catg.d/p3085.pdf [consultado el 1 de septiembre de 2017].

[26] Moreno Pérez D. Hernández Sampelayo T. Vacunación en niños con enfermedades crónicas (cardiacas, respiratorias, neurológicas, metabólicas, genéticas, renales, hepáticas, hemoglobinopatías y otras). En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP actualización 2015. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-17 [consultado 7 junio 2018].

[27] Marin M, Güris D, Chaves SS, et al. Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007; 56(RR04): 1-40.

[28] MASAC Recommendations on Administration of Vaccines to Individuals with Bleeding Disorders. October 2013. Disponible en: https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/masac221.pdf [consultado el 1 de septiembre de 2017].

[29] Huete García A. Demografía e inclusión social de las personas con Síndrome de Down. Revista Síndrome de Down 2016; 33: 38-50. Disponible en: http://revistadown.downcantabria.com/wp-content/uploads/2016/06/revista129_38-50.pdf acceso 28/02/2018 [consultado el 3 de marzo de 2018].

[30] Carsetti R, Valentini D, Marcellini V, et al. Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome. Eur J Immunol 2015; 45: 903–914.

[31] Huggard D, Molloy E. Do children with Down syndrome benefit from extra vaccinations? Arch Dis Child. pii: archdischild-2018-315541 [Epub ahead of print].

[32] Muñoz-López F, Corretger JM. Síndrome de Down: valoración de la immunidad. Rev Med Intern Sindr Down 2015; 19: 3-8.

[33] Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. Clin Exp Immunol 2011; 164: 9–16.

[34] Pandit C, Fitgerald DA. Respiratory problems in children with Down syndrome. J Pediatr Child Health 2012; 48: E147-E152.

[35] Jensen KM, Sevick CJ, Seewald LAS, et al. Greater risk of hospitalization in children with Down syndrome and OSA at higher elevation. Chest 2015; 147: 1344-1351.

[36] Hermida Pérez JA, Hernandez Guerra JS. Neumonía adquirida en la comunidad en pacientes adultos con síndrome de Down. Presentación de tres casos clínicos y revisión de la literatura. International Medical Review on Down Syndrome 2010; 14: 25-30.

[37] Joshi AY, Abraham RS, Snyder MR, et al. Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: evidence of immunodeficiency? Vaccine 2011; 29: 5040-5046.

[38] Troisi CL, Heiberg DA, Hollinger FB. Normal immune response to hepatitis B vaccine in patients with Down's syndrome. A basis for immunization guidelines. JAMA 1985; 254: 3196-3199.

[39] Corretger Rauet JM y Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunaciones en el niño con síndrome de Down. Rev Pediatr Aten Primaria 2014; 16: 159-167.

[40] Nisihara R, De Bern RS, Negreiros PH, et al. Low hepatitis B vaccine response in children with Down syndrome from Brazil. Child Care Health Dev 2014; 40: 607-609.

[41] Broers CJ, Gemke RJ, Weljerman ME, et al. Frequency of lower respiratory tract infections in relation to adaptative immunity in children with Down syndrome compared to healthy siblings. Acta Paediatr 2012; 101: 862-867.

[42] Broers CJ, Gemke RJ, Weijerman ME, et al. Increased pro-inflammatory cytokine production in Down syndrome children upon stimulation with live influenza A virus. J Clin Immunol 2012; 32: 323-329.

[43] Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, et al. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. Clin Exp Immunol 2009; 156: 189-193.

[44] Kobayashi M, Bennet N, Gierke N, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2015; 64: 944-947.

[45] Van de Vijver A, Poppe W, Verguts J, et al. Pregnancy outcome after cervical conisation: a retrospective cohort study in the Leuven University Hospital. BJOG 2010; 117: 268–273.

[46] Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/01/AEPCC_revista02.pdf [consultado el 20 de enero de 2018].

[47] Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. BMJ 2012; 344: e1401.

[48] Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. AEPCC-Guías: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Publicaciones AEPCC, 2016. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/12/AEPCC_revista07_VACUNACION-SELECTIVA.pdf [consultado el 20 de enero de 2018].

[49] Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. Int J Cancer 2016; 139: 2812–2826.

[50] Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 212.e1-212.e15.

[51] Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. BMJ 2012; 344: e1401.

[52] Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in patients with high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2-3). Gynecol Obstet 2013; 130: 264- 268.

II- Vacunación en situaciones de riesgo

5. ENTORNO LABORAL

María de Viarce Torres de Mier
Personal sanitario: Aurora Limia Sánchez
Aplicadores de tatuajes y/o "piercing": Aurora Limia Sánchez e Iria Rodriguez Cobo

La vacunación de las personas trabajadoras es la manera más eficaz de prevenir enfermedades asociadas a determinadas actividades profesionales. La vacunación en la propia empresa o administración pública tiene una justificación ética, económica y sociosanitaria, basándose principalmente en las orientaciones que marcan las actuales políticas en materia de Salud Laboral y Prevención de Riesgos Laborales en el lugar del trabajo[1].

El marco normativo de la vacunación del medio laboral en España figura a continuación:

- Ley de Prevención de Riesgos Laborales. La Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales, establece en distintos artículos los principios que deben guiar las actuaciones preventivas en materia de vigilancia de la salud de los trabajadores[2].
- Real Decreto sobre protección frente a agentes biológicos. El Real Decreto 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riegos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo, establece un amplio conjunto de obligaciones que los empresarios deben tener para con los trabajadores expuestos a los distintos agentes biológicos[3].
- Real Decreto 298/2009, de 6 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención, en relación con la aplicación de medidas para promover la mejora de la seguridad y de la salud en el trabajo de la trabajadora embarazada, que haya dado a luz o en período de lactancia[4].
- Real Decreto 843/2011, de 17 de junio, por el que se establecen los criterios básicos sobre la organización de recursos para desarrollar la actividad sanitaria de los servicios de prevención[5].

Los fundamentos para la vacunación en la empresa son[1]:

- Proteger al personal del riesgo de padecer determinadas enfermedades transmisibles, incluyendo las personas especialmente sensibles por padecer enfermedades crónicas o en situaciones como embarazo o lactancia.
- Evitar que el personal sea fuente de contagio de enfermedades transmisibles para otras personas que trabajan en el mismo lugar o para la comunidad.
- Disminuir las ausencias al trabajo como consecuencia de enfermedades infecciosas inmunoprevenibles adquiridas por la plantilla en el desempeño de sus funciones.
- Evitar muertes que se produzcan como consecuencia de enfermedades infecciosas.
- Evitar enfermedades infecciosas que puedan evolucionar a la cronicidad.
- Promover la salud en un entorno seguro y cercano al personal ocupacional.

Establecer los planes de vacunación adecuados para la plantilla sometida a riesgo biológico es función del personal sanitario de los servicios de prevención. Así mismo, el personal sanitario de salud laboral o unidad básica de salud debe realizar al menos lo siguiente:

- Evaluar los riesgos e identificar al personal con riesgo de padecer enfermedades inmunoprevenibles, incluyendo las personas que precisen viajar a zonas geográficas

endémicas de alguna de estas enfermedades o que desarrollen su trabajo en lugares con gran concentración de personas donde determinadas enfermedades son más fácilmente transmisibles (cuarteles o centros educativos).

- Formar e informar al personal expuesto de las ventajas de la vacunación y de las consecuencias de la no vacunación, así como de los efectos adversos de las vacunas que se recomiendan.
- Registrar las vacunas administradas en el entorno laboral. Las vacunas administradas deberán registrarse y comunicarse a las autoridades de salud pública de las CCAA, con la finalidad de incorporar dicha información al registro/sistema de información de vacunación. Esta actividad puede considerarse una manera de colaborar con el Sistema Nacional de Salud, recogido en el artículo 3 del RD 843/2011.

Al margen de las vacunas específicas y propias de cada ocupación, que deberán administrarse a cargo del empresario, debe revisarse el estado de vacunación del personal según las recomendaciones vigentes. El medio laboral constituye una oportunidad para revisarlo y actualizarlo en caso necesario.

La vacunación no exime de la utilización de otras precauciones estándar ante riesgo de exposición a sangre y fluidos corporales, tales como uso de batas, guantes, gafas u otros protectores faciales.

5.1. Personal de centros de educación infantil de 0 a 3 años

Los centros de educación infantil de 0 a 3 años son lugares de fácil diseminación de infecciones prevenibles por vacunación, por lo que deben realizarse las actuaciones necesarias dirigidas tanto al alumnado como al personal laboral y docente. El personal laboral de estos centros puede estar desprotegido frente a enfermedades inmunoprevenibles, por lo que puede ser receptor de las infecciones transmitidas por los menores o potencial fuente de contagio.

Los cambios sociales han provocado la incorporación precoz de los menores a colectivos preescolares en edades con inmadurez inmunológica, que les sitúa ante un riesgo de adquisición de enfermedades infecciosas graves. Por ello, es importante enfatizar que se deben potenciar al máximo las medidas higiénicas y la vacunación del personal de estos centros de educación infantil. En un estudio realizado en Saint Louis (EEUU) en 2014, se observó que solo un tercio del personal de un centro de educación infantil estaba correctamente vacunado y que este hecho estaba relacionado con la edad de los miembros de la plantilla[6].

Entre las vacunas a tener en cuenta en este colectivo se encuentran la vacuna triple vírica (TV) frente a sarampión, rubeola y parotiditis, la vacuna frente a la varicela y, en determinadas circunstancias, la vacuna frente a la hepatitis A (tabla 27)[7]. Es necesario tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Teniendo en cuenta que los últimos brotes de sarampión en España muestran un mayor número de casos en personas nacidas entre los años 1970 y 2000[8], la mayoría de ellas sin documentación de haber sido vacunadas, se recomienda la vacunación con dos dosis de TV a las personas nacidas en España a partir de 1970 sin historia de vacunación documentada con dos dosis de TV. En caso de haber recibido una dosis con anterioridad, se administrará solamente una dosis de triple vírica. Las mujeres deberán evitar el embarazo en las 4 semanas siguientes a cada dosis administrada.

  En las personas nacidas antes de 1970 se asume que se ha padecido el sarampión. A la vista de las características de los brotes recientes de parotiditis también se puede asumir

que son inmunes por haberlo padecido con anterioridad. Con respecto a rubeola, la enfermedad es benigna y no es habitual el embarazo a esas edades.

- En las personas que no refieran antecedentes de padecimiento de varicela o herpes zóster o sean inciertos, se realizará serología de varicela, a menos que hayan recibido dos dosis de vacuna previamente. En caso de serología negativa se administrarán dos dosis de vacuna frente a varicela. En el caso de haber recibido previamente una sola dosis, recibirán una segunda dosis sin necesidad de serología previa.
- En lo que respecta al virus de la hepatitis A, la transmisión se facilita con la manipulación y el cambio de pañales de lactantes, especialmente cuando el centro atiende a población infantil con padres nacidos en países de alta endemia de hepatitis A. Entre 2012 y 2016, se han notificado 21 brotes de hepatitis A en España. La mayoría se corresponden con pequeñas agrupaciones (de 2 o 3 casos), pero en 2016 se notificó un brote que afectó a 7 casos repartidos entre 2 familias cuyo nexo de unión fueron 2 niñas, una de cada familia, que acudían a la misma guardería. En 3 brotes se identificó un vínculo con menores que habían tenido una estancia previa en Marruecos.

  Por lo tanto, se valorará la vacunación al personal de centros de educación infantil con presencia de menores cuyos padres proceden de países de alta endemia. Según el estudio seroepidemiológico realizado en 1996 en España, la mayoría de las personas nacidas antes de 1960 son inmunes a la hepatitis A (seroprevalencia de anticuerpos frente a hepatitis A superior al 80% en los nacidos con anterioridad a 1960) [9]. En cualquier caso, para determinar la susceptibilidad de las personas nacidas antes de 1977 se realizará serología (determinación de IgG) siempre que sea posible[9]. En las nacidas después de 1977 se asume susceptibilidad.

Tabla 27. *Vacunación del personal en centros de educación infantil*

Grupo de Riesgo	Vacunación recomendada	Pauta
- **Personal que trabaja en centros de educación infantil (0-3 años)**	TV* Varicela** Hepatitis A***	2 dosis 2 dosis 2 dosis

* Se recomienda la vacunación en personas sin historia documentada de vacunación nacidos en España a partir de 1970. Se administrarán 2 dosis de vacuna triple vírica. En caso de haber recibido una dosis con anterioridad, se administrará solo una dosis de vacuna. La recepción previa de dos dosis de vacuna es sinónimo de inmunidad.
**Cuando no se refieren antecedentes de padecimiento de varicela y/o herpes zóster o sean inciertos, se realizará serología de varicela a menos que hayan recibido dos dosis de vacuna y/o tuvieran una serología positiva. En el caso de haber recibido previamente una sola dosis, recibirán una segunda sin necesidad de serología previa.
***Vacunación frente a hepatitis A de personal susceptible en centros con presencia de menores procedentes de países de alta endemia. Para determinar susceptibilidad en los nacidos antes de 1977 se realizará serología (determinación de IgG) siempre que sea posible.

5.2. Personal de instituciones penitenciarias y centros de inmigrantes

El riesgo de adquirir una enfermedad transmisible dentro de un centro penitenciario es alto debido a las características de la población recluida, la dinámica de rotación en la población penitenciaria, la heterogeneidad social de su población, el alto grado de individuos con comportamientos de alto riesgo de contagio y la propia alta prevalencia de enfermedades transmisibles entre sus miembros[10,11,12,13].

Se insistirá primero en completar el calendario de vacunación recomendado para personas adultas y posteriormente se iniciará la vacunación asociada al riesgo intrínseco de la institución.

Entre las vacunas recomendadas al persona de instituciones penitenciarias figuran la vacunación o actualización, si fuera oportuno, de la vacunación frente a tétanos con Td, frente a sarampión, rubeola y parotiditis con vacuna triple vírica (TV), frente a varicela y frente a hepatitis B (tabla 28)[14,15].

El personal que trabaja en centros de inmigrantes puede encontrarse en un entorno similar al de los centros penitenciarios, donde el agrupamiento y la alta prevalencia de enfermedades transmisibles en los países de origen de los internos, como la hepatitis B, el sarampión o la varicela, son factores comunes. Entre las vacunas recomendadas para este colectivo figuran la vacuna TV, la vacuna frente a hepatitis B y frente a varicela (tabla 28).

Se deben de tener en cuenta los siguientes aspectos:

- En las personas que no refieran antecedentes de padecimiento de varicela o herpes zóster o sean inciertos, se realizará serología de varicela, a menos que hayan recibido dos dosis de vacuna previamente. En caso de serología negativa se administrarán dos dosis de vacuna frente a varicela. En el caso de haber recibido previamente una sola dosis, recibirán una segunda dosis sin necesidad de serología previa.
- Teniendo en cuenta el riesgo ocupacional, se revisará el estado de vacunación frente a hepatitis B. En personas no vacunadas, se administrarán 3 dosis con pauta 0, 1 y 6 meses. En caso de vacunación incompleta se administrarán las dosis necesarias para completar las 3 dosis. No se realizará serología postvacunación.
- El personal de instituciones penitenciarias se considera que trabajan en servicios públicos esenciales, por lo que se deben vacunar frente a la gripe con carácter anual.
- Además, es necesario revisar la vacunación frente a tétanos y vacunar con las dosis necesarias de Td en caso de no haber recibido al menos 5 dosis con anterioridad[14,16]

Tabla 28. *Vacunación del personal de instituciones penitenciarias y centros de inmigrantes*

Grupo de Riesgo	Vacunación recomendada	Pauta
Personal que trabaja en instituciones penitenciarias	TV* Varicela** Hepatitis B***	2 dosis 2 dosis 3 dosis
Personal que trabaja en centros de inmigrantes	Gripe	Anual

*Se recomienda la vacunación en personas sin historia documentada de vacunación nacidos en España a partir de 1970. Se administrarán 2 dosis de vacuna triple vírica con un intervalo de 4 semanas entre dosis. En caso de haber recibido una dosis con anterioridad, se administrará solo una dosis de vacuna. La recepción previa de dos dosis de vacuna es sinónimo de inmunidad.

**Cuando no se refieren antecedentes de padecimiento de varicela y/o herpes zóster o sean inciertos, se realizará serología de varicela a menos que hayan recibido dos dosis de vacuna y/o tuvieran una serología positiva. En el caso de haber recibido previamente una sola dosis, recibirán una segunda sin necesidad de serología previa.

***Se recomienda la realización de marcadores serológicos (AgHBs, anti-HBs y anti-HBc) en personas sin historia documentada de HB. En caso de resultado negativo se recomienda vacunación con 3 dosis de HB.

5.3. Personal sanitario

Las personas que trabajan en el ámbito sanitario están más expuestas a enfermedades inmunoprevenibles y pueden transmitirlas a las personas vulnerables con las que contactan. Dentro del personal sanitario se engloba a las personas cuyo trabajo, remunerado o no, se realiza en el ámbito de la atención sanitaria (pública o privada) en contacto directo con pacientes o con material potencialmente infeccioso (incluyen personal médico, de enfermería, auxiliares de enfermería, personal celador, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, personal

técnico, de servicios dentales, farmacéutico, de laboratorio, a cargo de las autopsias, estudiantes y personal en capacitación, así como otro personal contratado por el centro sanitario) y a las demás personas que trabajan en centros sanitarios que, aunque tengan menor contacto con las personas enfermas, están potencialmente expuestas a los mismos agentes infecciosos, independientemente de la relación administrativa de cada una de ellas con el centro sanitario (como pueden ser la gerencia y el personal de oficina, servicio de cocina, limpieza, lavandería, seguridad, mantenimiento, personal administrativo y personal voluntario)[17].

Las recomendaciones de vacunación en el personal sanitario se han acordado recientemente en el seno del CISNS tras ser revisadas por las Ponencias de Programa y Registro de Vacunaciones, la de Salud Laboral y 19 asociaciones de profesionales.

Antes de indicar la vacunación se deben valorar: la susceptibilidad de la persona en función de los antecedentes de enfermedad y de vacunación, el tipo de actividad profesional, la situación laboral y la situación de salud.

En la tabla 29 se recogen las vacunas recomendadas en el personal sanitario y en las tablas 30 y 31 se detallan las indicaciones y la necesidad o no de estudio serológico para cada una de las vacunas recomendadas.

Con respecto a la vacunación frente a tosferina en sanitarios, debe tenerse en cuenta que una vez implantado el programa de vacunación frente a la tosferina en el embarazo, con excelentes coberturas en todas las CCAA, la población infantil más susceptible, y donde es más grave, es la de los grandes prematuros antes de que inicien la vacunación sistemática del lactante. A pesar del escaso impacto de la vacuna acelular en la colonización nasofaríngea por *B. pertussis*, estaría indicada la administración de una sola dosis de vacuna dTpa con carácter profiláctico y siempre que no la hayan recibido con anterioridad, en los sanitarios que desarrollen su actividad profesional en áreas de obstetricia y neonatología[18] (tabla 29). No está indicada la administración de dosis de recuerdo.

Tabla 29. *Listado de las vacunas recomendadas en el personal sanitario*

Vacunas recomendadas a todo el personal sanitario	Vacunas indicadas en ciertas situaciones
Triple vírica*	Poliomielitis
Tétanos y difteria (Td)	Enfermedad meningocócica invasora
Hepatitis B	Tosferina
Varicela	Hepatitis A
Gripe	Fiebre tifoidea

** Vacuna frente a sarampión, rubeola y parotiditis.*
Fuente: *Vacunación en trabajadores sanitarios*

Tabla 30. *Vacunación recomendada a todo el personal sanitario*

Vacunas	Indicaciones	Estudio serológico	Pauta de vacunación y consideraciones
Triple vírica (TV)	- Ausencia de vacunación previa - Serología específica a sarampión negativa	Si sospecha de susceptibilidad*	2 dosis Profilaxis postexposición sarampión: antes de 72 horas. Inmunoglobulina inespecífica hasta 6 días del contacto
Tétanos-difteria (Td)	Menos de 5 dosis frente a tétanos y difteria	No	Completar vacunación. No iniciar pauta. Profilaxis en heridas
Hepatitis B	Vacunación incompleta, no vacunación o desconocimiento de respuesta tras vacunación	Sí (conocer no respondedores)	**Vacunación:** • Pauta completa si no vacunación: 0, 1, 6 meses • Si pauta incompleta: completar vacunación • Si desconocimiento: 1 dosis y serología **Marcadores:** Hacer serología 1-2 meses tras administración **Profilaxis postexposición:** según estado de vacunación y respuesta previa a la misma
Varicela	No haber padecido la enfermedad ni haber recibido vacunación (2 dosis)	Si sospecha de susceptibilidad**	2 dosis Profilaxis postexposición: antes de 3 días (máximo 5 días)
Gripe	1 dosis anual	-	-

* Se recomienda la vacunación en personas sin historia documentada de vacunación nacidos en España a partir de 1970. Se administrarán 2 dosis de vacuna triple vírica con un intervalo de 4 semanas entre dosis. En caso de haber recibido una dosis con anterioridad, se administrará solo una dosis de vacuna. La recepción previa de dos dosis de vacuna es sinónimo de inmunidad.

**Cuando no se refieren antecedentes de padecimiento de varicela y/o herpes zóster o sean inciertos, se realizará serología de varicela a menos que hayan recibido dos dosis de vacuna y/o tuvieran una serología positiva. En el caso de haber recibido previamente una sola dosis, recibirán una segunda sin necesidad de serología previa.

Fuente: *Vacunación en trabajadores sanitarios*

Tabla 31. *Vacunación del personal sanitario en ciertas situaciones.*

Vacunas	Indicaciones	Estudio serológico	Pauta de vacunación
Poliomielitis	Personal de laboratorio que manipula muestras que pueden contener poliovirus	No	Sin vacunación previa: 3 dosis (0, 1-2, 6-12 meses) Vacunación en la infancia: 1 dosis
EMI (MenB, MenC, MenACWY)	- Personal de laboratorio - Personal de riesgo	No	1 dosis (Men C o MenACWY) 2 dosis (MenB)
Tosferina (dTpa)	- Personal en áreas de obstetricia y neonatología y sus áreas de urgencias que no la hayan recibido con anterioridad - Embarazadas	No	1 dosis
Hepatitis A (HA)	Personal en entornos de riesgo* o factores de riesgo	Si indicado y nacidos antes de 1977	2 dosis
Fiebre tifoidea	Personal de laboratorio que manipulan *Salmonella typhy*	No	- intramuscular: 1 dosis (recuerdo cada 3a) - oral: 3 dosis (recuerdo cada 3a)

**Personal de laboratorio que trabaje de forma específica con virus de la hepatitis A. El contacto con pacientes que padecen hepatitis A no es indicación de vacunación. En estos casos es suficiente con utilizar precauciones estándar de control de la infección.*
Fuente: *Vacunación en trabajadores sanitarios*

5.4. Personas que cuidan o atienden a pacientes de alto riesgo o personas mayores

Los programas de vacunación dirigidos a este colectivo deben ser una parte esencial de las estrategias de salud laboral dirigidas a personal no sanitario de centros sociosanitarios, ya que la vacunación se considera la medida más efectiva y eficiente para prevenir ciertas enfermedades infecciosas (tabla 32).

Por todo ello, resulta indiscutible la recomendación anual de vacunación frente a la gripe en las personas se asisten a otras que son vulnerables:

- Personas que trabajan en centros sociosanitarios, como instituciones geriátricas o en centros de atención a personas con enfermedad crónica.
- Personas que proporcionan cuidados domiciliarios a personas de alto riesgo o mayores.

Además, deberán tener al día la vacunación con Td, triple vírica y ser inmunes a varicela (ver recomendaciones de vacunación en población adulta).

Tabla 32. *Vacunación de personas que cuidan a personas de alto riesgo o mayores*

Descripción del grupo de riesgo	Vacunación	Pauta
- **Cuidado de personas con discapacidades del desarrollo**	Gripe TV* Varicela (si no es inmune)** Td, si precisa	Anual 2 dosis 2 dosis
- **Atención domiciliaria a personas con alto riesgo de morbilidad por gripe**		
- **Personal de centros sociosanitarios**		

* Se recomienda la vacunación en personas sin historia documentada de vacunación nacidos en España a partir de 1970. Se administrarán 2 dosis de vacuna triple vírica con un intervalo de 4 semanas entre dosis. En caso de haber recibido una dosis con anterioridad, se administrará solo una dosis de vacuna. La recepción previa de dos dosis de vacuna es sinónimo de inmunidad.

**Cuando no se refieren antecedentes de padecimiento de varicela y/o herpes zóster o sean inciertos, se realizará serología de varicela a menos que hayan recibido dos dosis de vacuna y/o tuvieran una serología positiva. En el caso de haber recibido previamente una sola dosis, recibirán una segunda sin necesidad de serología previa.

5.5. Servicios públicos esenciales

Son servicios públicos esenciales: las fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, los bomberos, los servicios de protección civil, las personas que trabajan en los servicios de emergencias y los centros de internamiento por resolución judicial. Todos ellos tienen en común que desempeñan funciones fundamentales para la comunidad y el personal está más expuesto y tiene mayor riesgo de contraer enfermedades prevenibles por vacunación.

Se debe revisar y completar el calendario de vacunación en cada una de estas personas, prestando especial atención en que estén correctamente vacunadas frente a tétanos y difteria, especialmente si están expuestos a producirse heridas con frecuencia (bomberos, policía, protección civil). En caso necesario se vacunará o se completará la vacunación con Td[16].

La vacunación frente a la gripe está indicada en todas aquellas personas que trabajan en servicios públicos esenciales para la comunidad, con especial énfasis en los siguientes subgrupos[19]:

- Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado, con dependencia nacional, autonómica o local
- Bomberos
- Servicios de protección civil
- Personas que trabajan en los servicios de emergencias sanitarias

En cuanto a la vacunación frente a hepatitis, el personal que participe en los servicios de emergencias debe estar vacunado frente a la hepatitis B y en algunos casos también frente a hepatitis A (personas implicadas en situaciones de catástrofes, funciones en el subsuelo, etc.). En caso de necesitar la administración de ambas se pueden utilizar vacunas combinadas (HA+HB). El resto de personal se vacunará frente a hepatitis B solo cuando tenga un riesgo aumentado de infección por VHB.

En la tabla 33 se resume la vacunación considerada en las personas que desempeñan trabajos públicos esenciales.

Tabla 33. *Vacunación en personal en servicios públicos esenciales*

Grupo de Riesgo	Vacunación recomendada	Pauta
- **Protección civil y personal de servicios de emergencias**	Gripe Hepatitis B* Hepatitis A**	Anual 3 dosis 2 dosis
- **Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado**		
- **Bomberos**		

*Vacuna frente a HB solo se administrará en personal con riesgo aumentado de infección por VHB y tras comprobación de susceptibilidad mediante estudio serológico. Se realizarán marcadores 1-2 meses tras vacunación para comprobar respuesta.
**Vacuna frente a hepatitis A: profesionales que se desplazan a trabajar a zonas de alta o moderada endemicidad de hepatitis A, especialmente los nacidos a partir del año 1977 y si se desplazan a zonas rurales de países en desarrollo o lugares con condiciones higiénico-sanitarias deficientes. En los nacidos con anterioridad a 1977 se realizará serología siempre que sea posible.

5.6. Aplicadores de tatuajes y/o "piercing"

Según un informe de la Comisión Europea publicado en 2016, se estima que un 12% de los ciudadanos europeos y un 24% de los estadounidenses tienen tatuajes y que en los 28 países de la UE la prevalencia de tatuajes, micropigmentación y piercing asciende a sesenta millones de personas, lo que supone una tasa de 12 por mil habitantes[20].

Los riesgos para la salud de tatuajes y *piercings* mediante la contaminación de los instrumentos utilizados con sangre o fluidos corporales se han descrito ampliamente en la literatura. Aunque algunas revisiones recientes encuentran una asociación significativa entre la práctica de tatuajes[21] y el *piercing*[22] con el riesgo de transmisión de virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC) y VIH, también hay estudios realizados en países desarrollados que no encuentran un riesgo aumentado de transmisión en estas prácticas debido a una combinación de la introducción de prácticas higiénicas en los locales donde se realizan estas técnicas y de la baja prevalencia de infección por VHB y VHC en la población general[23].

En España, todas las CCAA y la ciudad de Ceuta disponen de normativa autonómica sobre los requisitos que deben cumplir los locales donde se realizan estas técnicas y su personal. En ellas se indica que el personal aplicador de estas técnicas deberá estar vacunado frente a hepatitis B y tétanos (en una CA solamente se incluye vacunación frente a hepatitis B), así como estar informado y formado en materia de prevención de riesgos laborales[24].

Se debe revisar la vacunación frente a tétanos y completar la vacunación si no están correctamente vacunados[16].

Tabla 34. *Vacunación en personal que aplica tatuajes o "piercing"*

Grupo de Riesgo	Vacunación	Pauta
Aplicadores de tatuajes o *piercing*	Hepatitis B*	3 dosis (0, 1, 6 meses)

*Antes de recomendar la vacunación se realizarán marcadores (anti-HBc, anti-HBs, AgHBs). En caso de ser negativos se vacunará.

5.7. Personal expuesto a aves y cerdos

Existe consenso en que vacunar frente a la gripe estacional a las personas que tienen un riesgo alto de exposición a gripe aviar o porcina permite, por una parte, facilitar la identificación de casos en el contexto de un posible brote de gripe animal y, por otra, minimizar el riesgo de que se produzcan recombinaciones del material genético vírico en estos individuos.

Las recomendaciones específicas varían según países, ya que algunos recomiendan la vacunación de las personas que trabajan en granjas únicamente en el contexto de un brote mientras que otros consideran que postergar dicha vacunación hace que sea ya demasiado tarde para que el personal vacunado desarrolle inmunidad y recomiendan la vacunación de forma rutinaria en todas las temporadas.

Algunos organismos internacionales, recomiendan vacunar frente a gripe estacional tanto al personal laboral de granjas de aves y cerdos, como el CDC[25,26,27] o el ECDC[28,29]. La OMS recomienda la vacunación en los grupos de personas con alto riesgo de exposición a gripe aviar[30].

En España, en enero de 2017, se revisó el "Protocolo de actuación para los trabajadores y personas expuestas a animales infectados por virus de gripe con potencial pandémico" que se elaboró de forma conjunta con el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. En este protocolo se recoge lo siguiente: "Se recomienda la vacunación de forma rutinaria frente a la gripe estacional a los trabajadores expuestos a aves domésticas o silvestres o a cerdos para reducir la oportunidad de una infección humana simultanea por gripe humana y gripe aviar o porcina, reduciendo así la posibilidad de que se produzca una recombinación o intercambio genético entre ambos virus" [31].

Por lo tanto, se recomienda la vacunación frente a la gripe con carácter anual a las personas con exposición laboral directa a aves domésticas o a cerdos, en granjas o explotaciones avícolas o porcinas y también a aves silvestres. La finalidad es reducir la oportunidad de una infección concomitante de virus humano y aviar o porcino, disminuyendo la posibilidad de recombinación o intercambio genético entre ambos virus[31,32].

Adicionalmente, se deben siempre mantener las medidas de protección individual.

Bibliografía entorno laboral

[1] Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos. Real Decreto 664/1997. Ministerio de Empleo y Seguridad Social.. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Normativa/GuiasTecnicas/Ficheros/agen_bio.pdf. [Consultado 30 mayo 2018].

[2] Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de riesgos laborales. Publicado en BOE núm. 269, de 10 de noviembre de 1995, páginas 32590 a 32611. Sección I. Disposiciones generales. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1995-24292 [Consultado 22 diciembre 2017].

[3] Real Decreto 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. Publicado en: BOE núm. 124, de 24/05/1997. Disponible en: https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1997-11144 [Consultado 22 diciembre 2017].

[4] Real Decreto 298/2009, de 6 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención, en relación con la aplicación de medidas para promover la mejora de la seguridad y de la salud en el trabajo de la

trabajadora embarazada, que haya dado a luz o en período de lactancia. Publicado en BOE núm. 57, de 07/03/2009. Disponible en: https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-3905 [Consultado 30 mayo 2018].

[5] Real Decreto 843/2011, de 17 de junio, por el que se establecen los criterios básicos sobre la organización de recursos para desarrollar la actividad sanitaria de los servicios de prevención. Disponible en: http://www.boe.es/boe/dias/2011/07/04/pdfs/BOE-A-2011-11428.pdf [Consultado 27 junio 2018].

[6] Rebmann T, Arnold LD, Elliott MB, et al . Vaccination for child clients and employees in St Louis childcare agencies: Vaccine uptake and policies versus parents' perceptions. Am J Infect Control 2016; 44: 1010-1015.

[7] The Australian Immunisation Handbook 10th Edition. 3.3 Groups with special vaccination requirements. Vaccination of persons at occupational risk. Disponible en: http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part3~handbook10-3-3 [consultado 22 diciembre 2017].

[8] Centro Nacional de Epidemiología. Plan Nacional de Eliminación del Sarampión y de la Rubeola. Informe anual 2016. Madrid. Junio de 2017. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2016/Vigilancia_SAR_RUB_2016._Act.pdf [Consultado 4 mayo 2018].

[9] Grupo de trabajo hepatitis A 2017 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, abril 2017. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_HepatitisA.pdf [consultado 22 diciembre 2017].

[10] Viswanathan U, Beaumont A, O'Moore E, et al. Hepatitis B transmission event in an English prison and the importance of immunization. J Public Health (Oxf) 2011; 33: 193-196.

[11] Moller L, Stöver H, Jürgens R, et al. Health in prisons. A WHO guide to the essentials in prison health. WHO Regional Office for Europe 2007. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/99018/E90174.pdf [consultado 22 diciembre 2017].

[12] Sequera VG, Bayas JM. Vacunación en población encarcelada. Una revisión. Rev Esp Sanid Penit 2012; 14: 99-105.

[13] Department of Health. Health Protection Agency. Prevention of communicable disease and infection control in prisons and places of detention. A manual for healthcare workers and other staff. 2011, review 2013. Disponible en: http://www.arasa.info/files/3014/2649/8570/Prevention_of_infection_communicable_disease_control_in_prisons_and_places_of_detention.pdf [consultado 22 diciembre 2017].

[14] Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en adultos. Recomendaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, septiembre 2004. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf [consultado el 10 de octubre de 2017].

[15] Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de vacunas frente a Hepatitis B para adultos en situación de problemas de suministro. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, julio 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_HepatitisB_Problema_suministro.pdf [consultado 27 septiembre 2017].

[16] Grupo de trabajo recomendaciones Td 2017 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de vacunas Td. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial

del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, marzo 2017. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2017.pdf [consultado el 16 de octubre de 2017].

[17] Grupo de trabajo de vacunación en trabajadores sanitarios de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en trabajadores sanitarios. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, abril 2017. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/home.htm [consultado 27 septiembre 2017].

[18] Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2018; 67:1-44.

[19] Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de Vacunación frente a la Gripe. Temporada 2017-2018. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, julio de 2017. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/home.htm [consultado 27 septiembre 2017].

[20] European Commission. Safety of tattoos and permanent make-up. Final report. 2016. Disponible en: file:///D:/Usuarios/alimia/Downloads/fr_tattoos%20(1).pdf [consultado el 20 marzo de 2018].

[21] Jafari S, Buxton JA, Afshar K, Copes R, et al. Tattooing and risk of hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. Can J Public Health 2012; 103: 207-212.

[22] Yang S, Wang D, Zhang Y, et al. Transmission of hepatitis B and C virus infection through body piercing. Medicine 2015; 94: e1893.

[23] Urbanus AT, van den Hoek A, Boonstra A, et al. People with multiple tattoos and/or piercings are not at increased risk for HBV or HCV in the Netherlands. PLOS ONE 2011; 6: e24736.

[24] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Listado de decretos autonómicos que regulan los establecimientos no sanitarios destinados a la práctica de tatuajes, micropigmentación, piercing u otras técnicas similares. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/estadisticas/docs/Listado_DecretosAutonomicos_tatuajes_piercing_yotrastecnicas.pdf [consultado el 20 marzo de 2018].

[25] Centers for Disease Control and Prevention. CDC Interim Guidance for Workers who are Employed at Commercial Swine Farms: Preventing the Spread of Influenza A Viruses | Swine/Variant Influenza (Flu) CDC, 2017. Disponible en: https://www.cdc.gov/flu/swineflu/guidance-commercial-pigs.htm [consultado el 30 junio de 2018].

[26] Occupational Safety and Health Administration. Influenza in workers and pigs: guidance for commercial swine farmers and pork producers U.S.A.: OSHA U.S.Department of Labor. Disponible en: https://www.osha.gov/Publications/influenza-workers-pigs-factsheet.pdf [consultado el 30 junio de 2018].

[27] National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Protecting Poultry Workers from Avian Influenza (Bird Flu). CDC; 2008. Disponible en: https://www.cdc.gov/niosh/docs/2008-128/pdfs/2008-128.pdf [consultado el 30 junio de 2018].

[28] European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Outbreaks of highly pathogenic avian influenza A(H5N8) in Europe. Stockholm: ECDC; 2016. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/risk-assessment-avian-influenza-H5N8-europe.pdf [consultado el 30 junio de 2018].

[29] European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance priority risk groups for influenza vaccination. Stockholm: ECDC; 2008. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0808_GUI_Priority_Risk_Groups_for_Influenza_Vaccination.pdf [consultado el 30 junio de 2018].

[30] World Health Organization. Summary of key information practical to countries experiencing outbreaks of A(H5N1) and other subtypes of avian influenza. WHO; 2016. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246251/WHO-OHE-PED-GIP-EPI-2016.1-eng.pdf;jsessionid=835072121382E70174E897F31737BB97?sequence=1 [consultado el 30 junio de 2018].

[31] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan nacional de preparación y respuesta ante una pandemia de gripe. Protocolo de actuación para trabajadores y personas expuestas a animales infectados por virus de gripe con potencial pandémico, actualización 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/Protocolo_trabajadores_expuestos_a_gripe_aviar_4.01.2017doc.pdf

[32] Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Temporada 2017-2018. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf

6. PERSONAS CON CONDUCTAS DE RIESGO

Jaime Jesús Pérez Martín y José Antonio Navarro Alonso

6.1. Hombres que tienen sexo con hombres (HSH)

El término "hombres que tienen sexo con hombres" (HSH) se comenzó a usar en los años 90 del pasado siglo en los estudios epidemiológicos con personas que tienen infección por VIH para reflejar la idea de que son los comportamientos, no las identidades, los que suponen un riesgo de infección por VIH (y por extensión, del resto de ITS)[1]. En España, se estima que entre un 1,86% y un 3,4% de la población masculina entre 18 y 59 años forman parte del grupo de HSH (aproximadamente 361.000 personas)[2,3].

Los HSH presentan un mayor riesgo de ITS, algunas de ellas inmunoprevenibles[4]:

- **Hepatitis B.** Los HSH tienen un mayor riesgo de padecimiento de hepatitis B, habiéndose estimado en 10-20 veces mayor que en la población general. Estudios de epidemiologia molecular han probado la existencia de una cepa específica aislada en diferentes países como Reino Unido, Holanda o Japón. Entre el 6 y el 10% de los HSH presentan coinfección con el VIH, lo que aumenta la carga viral y la probabilidad de infección crónica, así como los episodios de reactivación y la aparición de cirrosis y hepatocarcinoma, comparado con personas VIH negativas[5]. El riesgo de padecimiento de hepatitis B aumenta con la edad y el número de parejas sexuales a lo largo de la vida. Las coberturas de vacunación frente a hepatitis B fueron superiores al 80%, si bien más del 50% habían recibido únicamente una dosis de vacuna.

- **Hepatitis A.** En áreas de baja endemicidad los HSH presentan uno de los riesgos más altos de padecimiento de esta enfermedad[6], como se constató en un estudio en los países nórdicos en la era prevacunal. Se observó una incidencia de hepatitis A en HSH susceptibles de aproximadamente 7% por año y se relacionó con el número de parejas sexuales[7].

  Estudios de epidemiología molecular han demostrado que la mayoría de las cepas circulantes en HSH en países europeos, en el periodo de 1995 a 2005, pertenecían al genotipo 1A, indicando que este genotipo ha circulado entre HSH durante más de una década. Esto demuestra que el VHA se transmite en HSH a lo largo de Europa y países de alta renta. La descripción de brotes de hepatitis A en esta población sigue siendo frecuente[8,9,10], siendo el más reciente hasta el momento el registrado durante los años 2016-17 en Europa[11,12].

  Aunque la coinfección con VIH tiene menor trascendencia en el caso de la hepatitis A que en la hepatitis B, los HSH VIH positivos tienen más posibilidades de padecer una infección sintomática y de mayor duración, presentando mayor nivel de viremia; en los casos con niveles de CD4 >200/mm^3, la infección por VIH no influye en el resultado de la infección por hepatitis A.

- **Enfermedad meningocócica invasiva (EMI).** Aunque no hay evidencia suficiente de un aumento de riesgo entre los HSH, en las últimas décadas se han descrito numerosos brotes de EMI por serogrupo C en este colectivo en Europa y Norteamérica[13,14,15,16,17,18]. Esta cuestión deberá seguir evaluándose en el futuro.

- **Virus del Papiloma Humano.** La incidencia del cáncer anal es superior en las poblaciones de alto riesgo entre las que se encuentran los HSH VIH positivos, HSH VIH negativos, personas VIH positivos en general y mujeres con una historia de cáncer de cuello de útero. Se ha detectado VPH en el 90% de los cánceres anales y el genotipo más frecuente es el VPH 16 (70% de los cánceres anales)[19]. En el anexo 2 se incluye una revisión detallada de

la carga de enfermedad por VPH en el colectivo HSH. Además, la incidencia de verrugas genitales en este colectivo es entre 3 y 10 veces mayor que en la población general[20,21].[22].

Recomendaciones específicas de vacunación en HSH

La vacunación de HSH frente a hepatitis A y B se recogía en el documento de vacunación de adultos del año 2004[23] y en varias guías internacionales[24,25,26]. Se recomienda realizar marcadores serológicos antes de recomendar la vacunación frente a hepatitis A y hepatitis B, aunque en campañas de vacunación poblacionales se debe valorar la posible repercusión que puede tener la realización de serología sobre la logística de la campaña. Respecto a la hepatitis B se debe tener en cuenta que la vacunación frente a la misma se implantó en España de manera progresiva, pudiendo considerar que las personas nacidas en España a partir de 1986 están vacunadas[27].

Respecto a la vacunación frente al VPH se recomienda su utilización en este colectivo en varios países de nuestro entorno[,,,28,29]. La recomendación de la vacunación frente a VPH en HSH requiere abordar ciertos aspectos contemplados en el documento de criterios de vacunación[30]. En el anexo 2 se revisa con más detalle los criterios que justifican la recomendación de vacunación en este colectivo. La recomendación de edad de vacunación se ha establecido teniendo en cuenta la información de los ensayos clínicos y los estudios coste-efectividad en esta población (ver anexo 2).

Vacunas recomendadas y pauta de vacunación (tabla 35)

- **Hepatitis B.** Se recomienda la vacunación frente a VHB con la pauta habitual de tres dosis: 0, 1 y 6 meses en los HSH no vacunados previamente.
- **Hepatitis A.** Se recomienda la vacunación frente a la HA con dos dosis: pauta 0, 6 meses. Cuando sea necesaria también la administración de HB, se puede utilizar vacuna combinada HA+HB con pauta de tres dosis (0, 1 y- 6 meses).
- **VPH.** Se recomienda la vacunación de los HSH hasta los 26 años frente a VPH con tres dosis, pauta 0, 1-2 y 6 meses.

6.2. Personas que se inyectan drogas (PID)

En España, la cifra estimada de PID en 2015 se encontraría en la horquilla comprendida entre 6.818 y 15.278 personas. Se observa un descenso del número de PID respecto a las cifras estimadas para 2009, 2010 y 2011, coherente con otras fuentes de información que muestran el descenso del uso de la inyección entre las personas que consumen drogas[31].

Las recomendaciones de vacunación de este grupo se recogen en el documento de "Vacunación en adultos. Recomendaciones del año 2004". Las PID deben actualizar su calendario de vacunación, especialmente frente a tétanos por su riesgo aumentado[32], y debe tenerse en cuenta que se administrará una dosis de inmunoglobulina ante heridas potencialmente tetanígenas independientemente del estado de vacunación[33].

Se recomienda la vacunación frente a las siguientes enfermedades[,34] (tabla 35):

- **Hepatitis B.** Se recomienda la realización de marcadores (anti-HBc, anti-HBs y AgHBs) antes de la vacunación por las mayores posibilidades de seropositividad en este grupo. En caso de ser negativos se administrará la pauta habitual de tres dosis a los 0, 1 y 6 meses.

- **Hepatitis A.** Pauta de 2 dosis (0 y 6 meses).
- **Td.** Se debe revisar el estado de vacunación y actualizar en caso necesario hasta completar 5 dosis. En caso de no tener documentación de vacunación previa se administrarán 3 dosis de primovacunación (0, 1 y 6 meses) y 1 dosis de recuerdo cada 10 años hasta completar 5 dosis.

6.3. Personas en situación de prostitución

Las recomendaciones de vacunación en este grupo se reflejan en el documento de "Vacunación en adultos. Recomendaciones del año 2004", y se actualizan a continuación. Se recomienda la administración de las siguientes vacunas (tabla 35):

- **Hepatitis B.** Pauta de 3 dosis (0, 1 y 6 meses). Se recomienda la realización de marcadores (anti-HBc, anti-HBs y AgHBs) antes de la vacunación por la mayor probabilidad de seropositividad en este grupo. En caso de ser negativos se administrará la pauta habitual de tres dosis a los 0, 1 y 6 meses.
- **Hepatitis A.** Pauta de 2 dosis (0 y 6 meses).
- **VPH.** Hasta los 26 años. Pauta de 3 dosis.

Tabla 35. *Vacunación en personas con conductas de riesgo*

Descripción del Grupo de Riesgo	Vacunación	Pauta
- **Hombres que tienen sexo con hombres (HSH)**	Hepatitis B Hepatitis A VPH*	3 dosis 2 dosis 3 dosis
- **Personas que se inyectan drogas (PID)**	Hepatitis B Hepatitis A Td	3 dosis 2 dosis 3 dosis + 2 dosis
- **Personas en situación de prostitución**	Hepatitis B Hepatitis A VPH*	3 dosis 2 dosis 3 dosis

*Hasta los 26 años. Valorar la protección frente verrugas genitales (vacuna que incluye tipos 6 y 11 de VPH)

Bibliografía personas con conductas de riesgo

[1] Young RM, Meyer I. The trouble with 'MSM' and 'WSW': erasure of the sexual minority person in public health discourse. Am J Public Health 2005. 95: 1144–1149.

[2] Marcus U, Hickson F, Weatherburn P, et al. Estimating the size of the MSM populations for 38 European countries by calculating the survey-surveillance discrepancies (SSD) between self-reported new HIV diagnoses from the European MSM internet survey (EMIS) and surveillance-reported HIV diagnoses among MSM in 2009. BMC Public Health 2013; 13: 919.

[3] Ministerio de Sanidad y Política Social, Plan de Calidad del SNS. Resumen Ejecutivo de la Encuesta Nacional de Salud Sexual (2009). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2009. Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/EncuestaNacionaSaludSexual2009/resumenEjecutivoEncuestaSaludSexual_2009.pdf [consultado el 5 de junio de 2017].

[4] Remis RS, Liu J, Loutfy MR, Tharao W, et al. Prevalence of sexually transmitted viral and bacterial infections in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men in Toronto. PLOS ONE 2016; 11, e0158090.

[5] Urbanus AT, van Houdt R, van de Laar TJ, et al. Viral hepatitis among men who have sex with men, epidemiology and public health consequences. Euro Surveill 2009; 14. pii: 19421.

[6] World Health Organization. Hepatitis A. Fact sheet No 328. Geneva: WHO. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/index.html [consultado el 2 de junio de 2017].

[7] Coutinho RA, Albrecht-van Lent P, Lelie N, et al T. Prevalence and incidence of hepatitis A among male homosexuals. Br Med J (Clin Res Ed) 1983; 287: 1743-1745.

[8] Sfetcu O, Irvine N, Ngui SL, et al. Hepatitis A outbreak predominantly affecting men who have sex with men in Northern Ireland, October 2008 to July 2009. Euro Surveill 2011; 16:19808.

[9] Stene-Johansen K, Tjon G, Schreier E, et al. Molecular epidemiological studies show that hepatitis A virus is endemic among active homosexual men in Europe. J Med Virol 2007; 79: 356-365.

[10] Tortajada C, de Olalla PG, Diez E, et al. Hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, 1989-2010: insufficient control and need for new approaches. BMC Infect Dis 2012; 12: 11.

[11] Werber D, Michaelis K, Hausner M, et al. Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 - linked to other German cities and European countries. Euro Surveill 2017; 22: 30457.

[12] European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men - first update, 23 February 2017. Stockholm: ECDC; 2017. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/16-02-2017-RRA%20UPDATE%201-Hepatitis%20A-United%20Kingdom.pdf [Consultado el 20 de mayo de 2017].

[13] Simon MS, Weiss D, Gulick RM. Invasive meningococcal disease in men who have sex with men. Ann Intern Med 2013; 159: 300-301.

[14] European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Invasive meningococcal disease among men who have sex with men. Stockholm: ECDC, 2013. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-invasive-meningococcal-diseaseamong-MSM.pdf [Consultado el 20 de mayo de 2017].

[15] Marcus U, Vogel U, Schubert A, et al. A cluster of invasive meningococcal disease in young men who have sex with men in Berlin, October 2012 to May 2013. Euro Surveill 2013; 18(28):pii=20523.

[16] Schmink S, Watson JT, Coulson GB, et al. Molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis* isolates from an outbreak of meningococcal disease among men who have sex with men, Chicago, Illinois, 2003. J Clin Microbiol 2007; 45: 3768-3770.

[17] Tsang RS, Kiefer L, Law DK, et al. Outbreak of serogroup C meningococcal disease caused by a variant of *Neisseria meningitidis* serotype 2a ET-15 in a community of men who have sex with men. J Clin Microbiol 2003; 41: 4411-4414.

[18] Folaranmi TA, Kretz CB, Kamiya H, et al. Increased risk for meningococcal disease among men who have sex with men in the United States, 2012-2015. Clin Infect Dis 2017; 65: 756-763.

[19] Stier EA, Chigurupati NL, Fung L. Prophylactic HPV vaccination and anal cancer. Hum Vaccin Immunother 2016; 2: 1–4.

[20] Sauvageau C, Dufour-Turbis C. HPV vaccination for MSM: synthesis of the evidence and recommendations from the Quebec Immunization Committee. Hum Vaccin Immunother 2017; 12, 1560–1665.

[21] Australian Government, Department of Health. The Australian Immunisation Handbook 10th edition (updated march 2017) Chapter 4.6 Human Papillomavirus. Disponible en: http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part4~handbook10-4-6 [consultado el 30 de mayo de 2017].

[22] Kirby T. UK committee recommends HPV vaccination for MSM. Lancet Oncol 2015; 16: e7.

[23] Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en adultos. Recomendaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, septiembre 2004. Disponible en:

http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf [consultado el 10 de octubre de 2017].

[24] Kim DK, Riley LE, Harriman KH, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66:136-138.

[25] Ministere des Affaires Sociales et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. Avril 2017. Disponible en: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf [consultado 11 mayo 2017].

[26] Australian Government Departament of Health. The Australian Immunisation Handbook 10th Edition. Part 3.3.10 Vaccination of men who have sex with men. Disponible en: http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/content/Handbook10-home~handbook10part3~handbook10-3-3#3-3-10 [consultado el 30 de mayo de 2017].

[27] Grupo de trabajo hepatitis A 2017 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, abril 2017. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_HepatitisA.pdf [consultado 22 diciembre 2017].

[28] Public Health England. Guidance. HPV vaccination pilot for men who have sex with men (MSM). May 2016. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/hpv-vaccination-pilot-for-men-who-have-sex-with-men-msm [consultado el 11 de mayo de 2017].

[29] Public Health Agency of Canada. Canada Immunization Guide. Part 4: Active vaccines. Human Papillomavirus. Men who have sex with men. Update 2017. Disponible en: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html#a5_c [consultado el 30 de mayo de 2017].

[30] Grupo de Trabajo Criterios 2011 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, septiembre 2011. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf [consultado el 3 de diciembre de 2017].

[31] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2017. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Disponible en: http://www.pnsd.msssi.gob.es/fr/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2017OEDA-INFORME.pdf [consultado 23 abril 2018].

[32] Hahné SJ, White JM, Crowcroft NS, et al. Tetanus in injecting drug users, United Kingdom. Emerg Infect Dis 2006; 12: 709-710.

[33] Grupo de trabajo recomendaciones Td 2017 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de vacunas Td. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, marzo 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2017.pdf [consultado 17 septiembre 2017].

[34] Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). The Australian immunisation handbook 10th ed (2017 update). Canberra: Australian Government Department of Health, 2017. Part 3.3.11 Vaccination of persons who inject drugs. Disponible en: http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part3~handbook10-3-3#3-3-11 [consultado 17 septiembre 2017].

7. MUJERES EN EDAD FÉRTIL, EMBARAZADAS Y PUERPERIO

Aurora Limia Sánchez, José Antonio Navarro y José Miguel Armona Aquerreta

7.1. Mujeres en edad fértil

El objetivo principal de la atención prenatal es asegurar el nacimiento de niños y niñas sanas con un riesgo mínimo para las madres. Debe realizarse una evaluación de la situación inmunitaria y antecedentes de vacunación de la mujer que desea quedar embarazada[1]. Es particularmente importante que las mujeres susceptibles en edad fértil aseguren la inmunidad frente al sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela, ya que estas vacunas están contraindicadas durante el embarazo y la infección en mujeres embarazadas no inmunes puede afectar negativamente el resultado del embarazo[2].

- **Triple vírica.** La morbilidad relacionada con el sarampión es mayor en mujeres embarazadas que en las no embarazadas y la infección por el virus de la rubeola durante la gestación se asocia a un elevado riesgo de rubeola congénita en recién nacidos/as.

  La vacuna triple vírica (TV), frente al sarampión, la rubeola y la parotiditis, debe administrarse a mujeres susceptibles que no están embarazadas, sobre todo con vistas a prevenir el síndrome de rubeola congénita[3,4]. Debido a que la rubeola es menos transmisible que el sarampión y que la efectividad de una sola dosis de vacuna es ≥95%, se precisa una sola dosis de esta vacuna para lograr la eliminación de la rubeola, siempre que las coberturas sean elevadas en la población[5].

  Se considera que toda mujer en edad fértil es inmune frente a la rubeola cuando puede documentarse la recepción de al menos una dosis de vacuna triple vírica, u otra vacuna atenuada frente a la rubeola, a partir de los 12 meses de vida, así como cuando existe evidencia serológica de inmunidad (IgG positiva mediante el test de ELISA).

  Teniendo en cuenta que los últimos brotes de sarampión en España muestran un mayor número de casos en personas nacidas entre los años 1970 y 2000[6], la mayoría de ellas sin documentación de haber sido vacunadas, se recomienda la vacunación con dos dosis de TV, con un intervalo entre dosis de al menos 4 semanas, a las personas nacidas en España a partir de 1970 y sin historia de vacunación con TV. Las mujeres deberán evitar el embarazo en las 4 semanas siguientes a cada dosis administrada.

  No se aconseja el cribado serológico de rubeola en las mujeres no embarazadas que carecen de una evidencia contrastada de inmunidad. Las mujeres con documentación de vacunación previa con una o dos dosis y que por cualquier circunstancia se han realizado serología con resultado negativo o incierto, recibirán una dosis adicional (máximo de tres).

  Las mujeres procedentes de otros países pueden no haber recibido las mismas vacunas que se administran de manera sistemática en España, entre ellas la rubeola[7]. Las mujeres con objeciones religiosas a la vacunación o de familias con objeciones personales a la vacunación son también poblaciones en riesgo[8,9].

- **Varicela.** La infección por el virus varicela zoster (VVZ) durante el embarazo puede asociarse con complicaciones maternas graves y puede causar síndrome de varicela congénita e infección neonatal. Por lo tanto, y como en el resto de población adulta, toda mujer en edad fértil que no haya pasado la enfermedad ni haya sido vacunada es candidata a la vacunación. Se administrarán dos dosis de vacuna frente a varicela con un intervalo de al menos 4 semanas entre las dosis. En caso de tener una dosis administrada con anterioridad, solo se administrará una dosis independientemente del tiempo que haya pasado desde la administración de la primera dosis. Las mujeres deberán evitar el

embarazo en las 4 semanas siguientes a cada dosis administrada. La recepción previa de dos dosis de vacuna es sinónimo de inmunidad.

- **Tétanos y difteria.** Como en cualquier otra persona adulta sana, se debe verificar la historia de vacunación previa de la mujer. Las mujeres que no hayan recibido al menos 5 dosis con anterioridad, deberán recibir las dosis necesarias. Se recomienda no iniciar pautas de vacunación[3,10].
- **Hepatitis B.** Aunque la detección del AgHBs se recomienda en todas las mujeres embarazadas para prevenir la transmisión perinatal, la vacunación frente al virus de la hepatitis B solo está indicada en las mujeres en edad fértil que pertenecen a determinados grupos de riesgo o tienen conductas de riesgo, y en el caso de exposición a una fuente potencialmente infecciosa[3,11,12] (ver apartados correspondientes en este documento).

7.2. Embarazadas

La consulta durante la gestación se debe considerar como una oportunidad para evaluar el estado de vacunación de la mujer. Cuando la relación riesgo-beneficio lo justifica puede ser necesario vacunar a las embarazadas para protegerlas a ellas y/o al feto e incluso a los/as recién nacidos/as tras el parto. El aspecto más importante de la vacunación durante el embarazo es el tipo de vacuna que vamos a utilizar por las posibles repercusiones sobre el feto. La administración de vacunas de virus vivos atenuados implica un riesgo potencial para la madre y el feto, por lo que están contraindicadas (tabla 39).

Algunas vacunas están especialmente indicadas, como la vacunación frente a la gripe (vacuna inactivada) y la tosferina (tabla 37), mientras otras se recomiendan solo en determinadas circunstancias o en situaciones de riesgo (tabla 38)[13,14,15,16].

En la tabla 36 se muestran las situaciones en las que pueden resultar de utilidad realizar estudio serológico antes de recomendar la vacunación.

El **cribado serológico prenatal frente a rubeola** está indicado en las embarazadas que carecen de una evidencia contrastada de inmunidad. En caso de aportar **documentación fiable de haber recibido al menos una dosis de vacuna**, y debido a la alta efectividad de la vacunación y la baja sensibilidad de las pruebas serológicas convencionales de IgG de rubeola, **no se aconseja el análisis serológico gestacional**.

A continuación se describen las enfermedades frente a las que se recomienda la vacunación durante el embarazo, así como las vacunas que se pueden administrar en situaciones especiales (tabla 37):

- **Gripe.** La morbilidad e incluso mortalidad que puede ocasionar la gripe durante el embarazo es similar a la descrita para otros grupos de riesgo[17,18]. La infección por el virus de la gripe durante el primer trimestre de embarazo se ha asociado a un aumento de malformaciones cardiacas, labio leporino y defectos del tubo neural y durante el segundo y tercer trimestre a un mayor número de abortos y partos prematuros[19,20]. La vacunación de la embarazada proporciona un triple efecto: protección de la madre, del neonato y del lactante en los primeros meses de vida[21], observándose un descenso del 20% (razón de tasa de incidencia, RTI 0,80; IC95%: 0,66-0,99) de casos de neumonía grave en hijos/as de madres vacunadas (protección del 56% - RTI 0,44; IC95%: 0,23-0,84- durante la circulación del virus de la gripe)[22].

  Durante la campaña de vacunación frente a la gripe, se recomienda una dosis de vacuna inactivada a embarazadas en cualquier trimestre de gestación. La protección del recién

nacido/a se obtiene, en términos generales, con la vacunación desde la semana 16 (segundo trimestre)[23,24].

- **Tétanos y difteria.** El objetivo de la vacunación frente a tétanos es minimizar el riesgo del tétanos durante la gestación y contribuir a la erradicación del tétanos neonatal. Se utiliza la vacuna Td, que protege también frente a la difteria, ya que no hay disponible vacuna monovalente frente a tétanos y, además, se proporciona mantenimiento de la protección individual y de la inmunidad comunitaria frente a la difteria.

  Solo es necesario vacunar si la mujer no ha recibido al menos 5 dosis frente a tétanos con anterioridad. El número de dosis a administrar dependerá del estado de vacunación previo frente a tétanos. Cuando no existe constancia de vacunación se administrarán tres dosis con pauta 0, 1 y 6 meses. Una de estas dosis de Td se sustituirá por dTpa, que se administrará entre las semanas 27 y 36 de gestación. Las restantes dosis de Td se administrarán durante o tras el parto, manteniendo los intervalos apropiados[10].

  En el tercer trimestre de gestación se administrará siempre dTpa.

- **Tosferina.** El objetivo de la vacunación es proteger al recién nacido o nacida frente a la tosferina en los tres primeros meses de vida. Se recomienda la vacunación con dTpa en cada embarazo, incluso si la mujer tiene antecedentes de tosferina o vacunación previa, e incluso si los embarazos consecutivos ocurren dentro un periodo de 12 meses[25,26].

Tabla 36. *Realización de estudio serológico en embarazadas y recomendaciones de vacunación*

Enfermedad inmunoprevenible	Realizar estudio serológico si	Marcadores	Vacunación si resultado negativo
Rubeola	Solo en caso de no aportar documentación de haber recibido al menos una dosis de vacuna.	IgG	Después del parto. Al menos, 1 dosis de TV
Varicela*	No tienen antecedentes de padecimiento de varicela o herpes zóster y no aportan documentación de vacunación	IgG	Después del parto. 2 dosis VVZ, intervalo de al menos 4 semanas
Hepatitis B	Sistemático a todas las embarazadas	AgHBs, anti-HBs, anti-HBc	3 dosis de HB (0, 1 y 6 meses) si hay riesgo elevado de exposición**

TV: vacuna triple vírica. **VVZ:** vacuna frente a varicela.

*Se realizará serología de varicela (IgG) si no presenta antecedentes de enfermedad ni se ha vacunado con dos dosis. En caso de antecedente de 1 dosis, se administrará la 2ª dosis.

**Vacunación de las mujeres susceptibles con riesgo elevado de exposición (sexual, personas que se inyectan drogas, contacto de portador de AgHBs, infección con VIH o VHC, hepatopatías crónicas, TOS/TPH, recepción de hemoderivados o trabajador sanitario con riesgo ocupacional).

7.2.1. Vacunación en circunstancias especiales

Por circunstancias diversas las embarazadas pueden verse en la necesidad de recibir otras vacunas que no se recomiendan rutinariamente durante el embarazo, pero que pueden administrarse en determinadas situaciones de riesgo (tabla 38):

- **ENI**. VNP23 se ha mostrado segura cuando se administra en el segundo y tercer trimestre de embarazo[27]. No se dispone de información sobre la utilización de VNC13 en el

embarazo, aunque los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva[28].

- ***H. influenzae* tipo b (Hib).** Se recomienda la vacunación en mujeres que no han recibido la pauta infantil y tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva por Hib debido a ciertas enfermedades crónicas. Los estudios sugieren que la vacunación durante el tercer trimestre es segura e inmunogéna[29].
- **Meningococo** (MenC, MenB, MenACWY). Se recomienda la vacunación en mujeres con exposición ocupacional, con factores de riesgo (asplenia, déficits del complemento, etc) o en profilaxis postexposición (contacto estrecho de un caso de enfermedad meningocócica por algunos de los serogrupos inmunoprevenibles). Las indicaciones para la administración no se alteran por el embarazo[30,31].
- **Hepatitis B.** Puede administrarse a mujeres embarazadas que están completando la pauta de vacunación iniciada antes de la concepción y que tienen un alto riesgo de contraer el VHB, o bien, tras una exposición a una fuente potencialmente contaminada con el virus.
- **Hepatitis A.** Tanto esta vacuna como la combinada HA y HB pueden administrarse durante el embarazo si existe la indicación[32] .
- **Rabia.** Se puede administrar como profilaxis preexposición durante el embarazo si el riesgo es alto. La vacuna frente a la rabia se administrará tras una exposición de riesgo. Tanto la administración de inmunoglobulina como la vacunación son seguras y efectivas en el embarazo[33,34].
- **Viajes a zonas de alto riesgo**[35]
    - **VPI.** No se han documentado efectos adversos de esta vacuna durante el embarazo ni en la madre ni en el feto, pudiendo usarse con seguridad cuando está recomendada.
    - **Vacuna de polisacárido capsular frente a la fiebre tifoidea**. Se puede administrar durante el embarazo[36].
    - **Fiebre amarilla.** Esta vacuna viva atenuada no está contraindicada en el embarazo aunque no está libre de riesgos. Se puede administrar en los casos en que el riesgo de contraer la infección es alto. Cuando el riesgo de adquirir la enfermedad es bajo pero la vacunación es un requisito de viaje internacional, la mujer embarazada puede solicitar una exención médica a la vacunación[37].

La transmisión de los virus atenuados de las vacunas desde personas inmunocompetentes es excepcional, por lo que los contactos estrechos de la embarazada pueden recibir vacunas vivas atenuadas[38].

Tabla 37. *Vacunación durante el embarazo.*

VACUNA	TIPO DE VACUNA	ANTECEDENTES DE VACUNACIÓN	PAUTA	ADMINISTRACION
Gripe	inactivada	-	1 dosis	Cualquier trimestre Cada gestación
Td	toxoides	a) Vacunación completa b) Vacunación incompleta c) Vacunación desconocida o no vacunada	a) 1 dosis dTpa (semanas 27 a 36) b) Completar - Incluir dTpa (semanas 27 a 36) c) 3 dosis, pauta 0, 1 y 6 meses. Una de estas dosis de Td se sustituirá por dTpa (semanas 27 a 36). Las otras dosis de Td se administrarán durante o tras el parto, manteniendo los intervalos apropiados	dTpa en cada gestación
Tosferina (dTpa)	inactivada			

Tabla 38. *Vacunas recomendadas en situaciones especiales durante el embarazo*

VACUNA	TIPO DE VACUNA	RECOMENDACIÓN
Hepatitis A	Inactivada	Exposición al VHA. Ver recomendaciones en condiciones de riesgo (p.e. riesgo ocupacional, enfermedad de base o postexposición). Viaje a zonas endémicas
Hepatitis B	Proteína producida por recombinación de ADN	Exposición a VHB. Ver recomendaciones en condiciones de riesgo (p.e. riesgo ocupacional o enfermedad de base). Estancias prolongadas en países de alta endemia
VNC13 y VNP23	Polisacáridos (VNP) o polisacáridos conjugados a proteína (VNC)	Ver recomendaciones en condiciones de riesgo (p.e. riesgo ocupacional o enfermedad de base).
Meningococo	Polisacáridos conjugados (MenC, MenACWY), componentes proteicos (Men B)	Contacto estrecho con caso de EMI o epidemia (vacunación frente a serogrupo causante). Ver recomendaciones en condiciones de riesgo (p.e. riesgo ocupacional o enfermedad de base). Viaje a zona endémica
Poliomielitis (VPI)	Inactivada	Viaje a zonas endémicas y riesgo ocupacional
Fiebre amarilla	Atenuada	Viaje a zonas endémicas
Rabia	Inactivada	Administración pre-exposición si viaje de riesgo Administración post-exposición si contacto de riesgo
Fiebre tifoidea (polisacárida)	Inactivada	Viaje a zona endémica
Encefalitis japonesa	Inactivada	Viaje a zona endémica
Encefalitis centroeuropea	Inactivada	Viaje con actividades al aire libre en zonas endémicas

Tabla 39. *Vacunas contraindicadas/no indicadas durante el embarazo*

VACUNA	TIPO DE VACUNA	CONSIDERACIONES
VPH*	Inactivada	No se aconseja durante el embarazo*
Triple vírica**	Atenuada	
Tifoidea oral	Atenuada	Existe alternativa (vacuna inactivada)
Varicela	Atenuada	
BCG	Atenuada	
Gripe intranasal	Atenuada	Existe alternativa (vacuna inactivada)

**Aunque no se aconseja la vacunación frente a VPH, existe información disponible sobre la seguridad de esta vacuna en el embarazo*[38,39,40,41,42,43,44]

***Aunque está contraindicada en el embarazo no se han observado problemas de seguridad cuando se ha administrado inadvertidamente durante el embarazo*

7.3. Puerperio (lactancia materna)

No existe evidencia de que la vacunación de la mujer lactante con vacunas de virus vivos conduzca a una eliminación de esos virus por la leche en cantidades o condiciones que perjudiquen a la salud del lactante, a excepción de la vacuna frente a la fiebre amarilla[45]. Durante la lactancia la mujer puede vacunarse frente a sarampión, rubeola y parotiditis, varicela, tétanos y difteria, tosferina, gripe (inactivada), neumococo, meningococo, hepatitis A, hepatitis B, y poliomielitis (VPI) si estuvieran indicadas[16]. La vacuna frente a la rabia se administrará tras una exposición de riesgo. Tanto la administración de inmunoglobulina como la vacunación son seguras y efectivas durante la lactancia[33].

La vacuna contra la fiebre amarilla se debe evitar, ya que los lactantes amamantados por mujeres vacunadas corren el riesgo de desarrollar enfermedad por el virus[46].

La lactancia materna no afecta negativamente al éxito o la seguridad de la vacunación.

Las mujeres que reciban la vacuna triple vírica y varicela deberán evitar el embarazo en el mes siguiente a cada dosis.

Bibliografía de mujeres en edad fértil, embarazadas y puerperio

[1] Englund JA. The influence of maternal immunization on infant immune responses. J Comp Pathol 2007; 137 Suppl 1: S16-19.

[2] Coonrod DV, Jack BW, Boggess KA, et al. The clinical content of preconception care: immunizations as part of preconception care. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: S290-295

[3] Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, septiembre 2004. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf [consultado el 10 de octubre de 2017].

[4] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2013; 62:1-34.

[5] WHO. Weekly epidemiological record. Rubella vaccines: WHO position paper. 2011; 86: 301–316

[6] Centro Nacional de Epidemiología. Plan Nacional de Eliminación del Sarampión y de la Rubeola. Informe anual 2016. Madrid. Junio de 2017. Disponible en:

http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2016/Vigilancia_SAR_RUB_2016._Act.pdf [Consultado 4 mayo 2018].

[7] Kakoulidou M, Forsgren M, Lewensohn-Fuchs I, et al. Serum levels of rubella-specific antibodies in Swedish women following three decades of vaccination programmes. Vaccine 2010; 28: 1002-1007.

[8] Hahné S, Macey J, van Binnendijk R, et al. Rubella outbreak in the Netherlands, 2004-2005: high burden of congenital infection and spread to Canada. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 795-800.

[9] Dubé E, Laberge C, Guay M, et al. Vaccine hesitancy: an overview. Hum Vaccin Immunother 2013; 9: 1763-1773.

[10] Grupo de trabajo recomendaciones Td 2017 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de vacunas Td. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, marzo 2017. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2017.pdf [consultado el 16 de octubre de 2017].

[11] Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, marzo 2016. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Revision_CalendarioVacunacion.pdf [consultado el 16 de octubre de 2017].

[12] Grupo de trabajo de la Ponencia de programas y registro de vacunaciones. Recomendaciones de utilización de vacunas frente a hepatitis B para adultos en situación de problemas de suministro. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, julio 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_HepatitisB_Problema_suministro.pdf [consultado el 17 de octubre de 2017].

[13] 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, mayo 2015. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf [consultado el 15 de julio de 2017].

[14] Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión de las recomendaciones de vacunación frente a varicela en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, mayo 2015. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_Varicela_Gruposriesgo.pdf [consultado el 31 de agosto de 2017].

[15] Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional, abril 2017. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_HepatitisA.pdf [consultado el 17 de octubre de 2017].

[16] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Obstetrics & Gynecology 2018;131:e214-e217.

[17] Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2017–18 influenza season. MMWR Recomm Rep 2017; 66: 1-20.

[18] Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. Am J Obstet Gynecol 2011; 205:10-18.

[19] Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2014; 29: 809-823.

[20] Meijer WJ, van Noortwijk AG, Bruinse HW, et al. Influenza virus infection in pregnancy: a review. Acta Obstet Gynecol Scand 2015; 94:797-819.

[21] Fell DB, Azziz-Baumgartner E, Baker MG, et al. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: Final report of a World Health Organization working group. Vaccine 2017; 35: 5738-5750.

[22] Omer SB, Clark DR, Aqil AR, et al. Maternal influenza immunization and prevention of severe clinical pneumonia in young infants: analysis of randomized controlled trials conducted in Nepal, Mali and South Africa. Pediatr Infect Dis J 2018; 37: 436-440.

[23] Nunes MC, Cutland CL, Jones S, et al. Duration of infant protection against influenza illness conferred by maternal immunization: secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2016; 170: 840-847.

[24] Nunes MC, Cutland CL, Jones S, et al. Efficacy of maternal influenza vaccination against all-cause lower respiratory tract infection hospitalizations in young infants: results from a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2017; 65: 1066-1071.

[25] 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, junio 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Adenda_TosFerinaEmbarazo.pdf [consultado el 16 de octubre de 2017].

[26] Forsyth K, Plotkin S, Tan T, et al. Strategies to decrease pertussis transmission to infants. Pediatrics 2015; 135: e1475-82.

[27] Quiambao BP, Nohynek HM, Käyhty H, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among pregnant Filipino women and placental transfer of antibodies. Vaccine 2007; 25: 4470-4477.

[28] Ficha técnica de Prevenar 13. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/09590002/FT_09590002.pdf [consultado el 26 de octubre de 2017].

[29] Chu HY, Englund JA. Maternal immunization. Clin Infect Dis 2014; 59: 560-568.

[30] Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2013; 62: 1-28.

[31] Zheteyeva Y, Moro PL, Yue X, et al. Safety of meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in pregnancy: a review of the Vaccine Adverse Event Reporting System. Am J Obstet Gynecol 2013; 208: 478.e1-6.

[32] Moro PL, Museru OI, Niu M, et al. Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System after hepatitis A and hepatitis AB vaccines in pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2014; 210: 561.e1-6.

[33] World Health Organisation. Rabies vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2018; 93: 201–220.

[34] Sudarshan MK, Giri MS, Mahendra BJ, et al. Assessing the safety of post-exposure rabies immunization in pregnancy. Hum Vaccin 2007; 3: 87-89.

[35] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Sanidad Exterior. Viajeros: “La salud también viaja”. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/home.htm [consultado el 4 de octubre de 2017].

[36] Sulaiman K, Sarwari AR. Culture-confirmed typhoid fever and pregnancy. Int J Infect Dis 2007; 11: 337-341.

[37] Staples JE, Gershman M, Fischer M, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2010; 59:1-27.

[38] Immunization in special clinical circumstances. Pregnancy. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics; 2012: 71-74.

[39] Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human Papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2014; 63: 1-30.

[40] Moro PL, Zheteyeva Y, Lewis P, et al. Safety of quadrivalent human. Papillomavirus vaccine (Gardasil) in pregnancy: adverse events among non-manufacturer reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006-2013. Vaccine 2015; 33: 519–522.

[41] Goss MA, Lievano F, Buchanan KM, et al. Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine. Vaccine 2015; 33: 3422–3428.

[42] Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, et al. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. N Eng J Med 2017; 376: 1223-1333.

[43] Bonde U, Joergensen J, Lamont R, et al. Is HPV vaccination in pregnancy safe? Hum Vaccin Immunother 2016; 12: 1960-1964.

[44] Panagiotou OA, Befano BL Gonzalez P, et al. Effect of bivalent human papillomavirus vaccination on pregnancy outcomes: long term observational follow-up in the Costa Rica HPV Vaccine Trial. Br Med J 2015; 351:h4705.

[45] Sachs HC, Committee On Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. Pediatrics 2013; 132: e796-809.

[46] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding - Brazil, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010; 59: 130-132.

Anexo 1. Vacunas autorizadas y disponibles

Marta Soler Soneira y Susana López Hernández

Se detallan en este apartado las vacunas comercializadas en España y por lo tanto disponibles, salvo por problemas de suministro ocasionales o anotación en la vacuna correspondiente. Se describen las **pautas autorizadas** y aquellas características que ayudan a diferenciar vacunas similares.

El uso de las vacunas debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Toda la información necesaria sobre características de las vacunas está disponible en las fichas técnicas de las mismas, que están disponibles en la página web de la AEMPS (https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/home.htm).

VACUNAS FRENTE A HEPATITIS B			
Nombre de la vacuna (Laboratorio titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT): (Pauta vacunación primaria/dosis de recuerdo)**
ENGERIX-B JUNIOR 10µg/0,5ml (GLAXOSMITHKLINE, S.A).	Desde el nacimiento hasta los 15 años inclusive	AgHBs: 10µg Adyuvante: Al	-0, 1, 6 meses -0, 1, 2, 12 meses En pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes sometidos a hemodiálisis: Puede utilizarse la pauta de 0, 1, 2 y 12 meses o la pauta de 0, 1 y 6 meses de Engerix- B Junior (10 µg /0,5 ml). De acuerdo con la experiencia en personas adultas, la vacunación con una mayor dosis de antígenos puede mejorar la respuesta inmunitaria. Deben considerarse análisis serológicos después de la vacunación. /Pueden ser necesarias dosis adicionales de la vacuna para asegurar un nivel protector de anti-HBs = 10 UI/l.
HBVAXPRO 5µg/0,5ml (MSD VACCINS).	Desde el nacimiento hasta los 15 años inclusive	AgHBs: 5µg Adyuvante: Al	-0, 1, 6 meses -0, 1, 2, 12 meses /Para vacunados inmunocomprometidos (por ejemplo, pacientes en diálisis, pacientes trasplantados, pacientes con SIDA) se debe considerar la administración de dosis adicionales de vacuna si el nivel de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg) es inferior a 10 UI/l.
ENGERIX-B 20µg/0,5ml (GLAXOSMITHKLINE, S.A).	A partir de los 16 años (en determinadas situaciones a partir de 11 años)	AgHBs: 20µg Adyuvante: Al	-0, 1, 6 meses -0, 1, 2, 12 meses En sujetos ≥ 18, en circunstancias excepcionales, pauta acelerada: 0, 7, 21 días, 12 meses En sujetos 11-15 años en caso de bajo riesgo de infección y con gran probabilidad de cumplimiento de la pauta: 0,6 meses En sujetos con insuficiencia renal administrar 4 dosis dobles (2x20 µg): 0, 1, 2, 6 / En estos sujetos inmunocomprometidos se aconsejan análisis post-vacunación cada 6-12 meses.
HBVAXPRO 10µg/0,5ml (MSD VACCINS)	A partir de los 16 años	AgHBs: 10µg Adyuvante: Al	-0, 1, 6 meses -0, 1, 2, 12 meses /En vacunados inmunocomprometidos (por ejemplo, pacientes en diálisis, pacientes trasplantados, pacientes con SIDA) se debe considerar la administración de dosis adicionales de vacuna si el nivel de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBs) es inferior a 10 UI/l.
FENDRIX (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S.A.)	Adolescentes y adultos a partir de los 15 años con insuficiencia renal (incluyendo pacientes prehemolizados y hemodializados)	AgHBs: 20µg Adyuvantes: AS04C y Al	0, 1, 2, 6 meses / dosis de recuerdo: debido a que los pacientes pre-hemodializados y hemodializados están particularmente expuestos al VHB y tienen un mayor riesgo de padecer una infección crónica, se administrará una dosis de recuerdo para asegurar un nivel de anticuerpos protectores definido por las recomendaciones y directrices nacionales.
HBVAXPRO 40µg/0,5ml (MSD VACCINS)	Adultos en prediálisis y diálisis	AgHBs: 40µg Adyuvante: Al	-0, 1, 6 / dosis de recuerdo si el nivel de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBs) después de las primeras dosis es inferior a 10 UI/l. En vacunados inmunocomprometidos (por ejemplo, pacientes en diálisis, pacientes trasplantados, pacientes con SIDA) se debe considerar la administración de dosis adicionales de vacuna si el nivel de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBs) es inferior a 10 UI/l.

	VACUNAS FRENTE A HEPATITIS A		
Nombre de la vacuna (Laboratorio titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT): (Pauta vacunación primaria/dosis de recuerdo)**
HAVRIX 720/0,5ml (GLAXOSMITHKLINE, S.A.)	Niños y adolescentes a partir de 1 año y hasta los 18 años de edad inclusive	Virus de la hepatitis A (inactivados)[1,2] 720 Unidades ELISA [1]Producidos en células diploides humanas (MRC-5) [2]Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado Total: 0,25 mg Al^{3+}	-0, una dosis de recuerdo entre 6 meses – 5 años (preferiblemente entre los 6 y 12 meses después de la vacunación primaria)
VAQTA 25 Unidades/0,5ml (MSD de ESPAÑA, S.A.)	Individuos sanos entre 12 meses y 17 años	Virus de la Hepatitis A (cepa CR 326F) (inactivados)[1,2] 25 U[3] [1]Producidos en fibroblastos (MRC-5) diploides humanos. [2]Adsorbidos en sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo (0,225 mg de Al^{3+}). [3]Unidades medidas de acuerdo al método interno del fabricante – Merck Sharp & Dohme Corp.	-0/una dosis de recuerdo administrada en cualquier momento del periodo comprendido entre 6-18 meses
HAVRIX 1440/1ml (GLAXOSMITHKLINE, S.A.)	Adultos a partir de los 19 años de edad	Virus de la hepatitis A (inactivados)[1,2] 1440 Unidades ELISA [1]Producidos en células diploides humanas (MRC-5) [2]Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado Total: 0,50 mg Al3+	-0, una dosis de recuerdo de Havrix 1440 (adultos) en cualquier momento entre los 6 meses y 5 años, aunque preferiblemente entre los 6 y 12 meses después de la vacunación primaria
VAQTA 50 Unidades/1ml (**MSD** ESPAÑA, S.A.)	Adultos sanos entre 18 años y mayores	Virus de la Hepatitis A (cepa CR 326F) (inactivados)[1,2,] 50 U[3] [1]Producidos en fibroblastos (MRC-5) diploides humanos. [2]Adsorbidos en sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo (0,45 mg de Al3+). [3]Unidades medidas de acuerdo al método interno del fabricante – Merck Sharp & Dohme Corp.	-0/ Una dosis de recuerdo administrada en cualquier momento del periodo comprendido entre 6-18 meses **Adultos infectados con el VIH:** (0, 6 meses) Los adultos infectados con VIH deben recibir una dosis única de 1,0 ml (50 U) en la fecha elegida seguida de una dosis de refuerzo de 1,0 ml (50 U) 6 meses después.
AVAXIM 0,5 ml (SANOFI PASTEUR EUROPE) (NO COMERCIALIZADO EN ESTE MOMENTO)	Adolescentes y adultos a partir de los 16 años de edad	Virus de la hepatitis A de la cepa GBM (inactivados)[1,2] 160 U[3] [1] producidos en células diploides humanas (MRC-5) [2]adsorbidos en hidróxido de aluminio, hidratado (0,3 miligramos de Al) [3]en ausencia de una referencia estandarizada internacional, el contenido de antígeno se expresa utilizando una referencia interna	-0/una dosis de recuerdo a los 6-36 meses (preferentemente entre 6 y 12 meses)

	VACUNAS FRENTE A HEPATITIS A + HEPATITIS B		
Nombre de la vacuna (Laboratorio titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT): (Pauta vacunación primaria/dosis de recuerdo)**
TWINRIX ADULTOS/1 ml (GLAXOSMITHKLINE, S.A.)	Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad	Virus de la hepatitis A (inactivados)[1,2] 720 Unidades ELISA Antígeno de superficie de la Hepatitis B[3,4] 20 microgramos [1]Producidos en células diploides humanas (MRC-5) [2]Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado 0,05 mg Al^{3+} [3]Producido por tecnología de ADN recombinante en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) [4]Adsorbido en fosfato de aluminio 0,4 miligramos Al^{3+}	-0, 1,6 meses -0, 7 y 21 días (pauta acelerada)
TWINRIX PEDIÁTRICO/ 0,5ml (GLAXOSMITHKLINE, S.A.)	En niños y adolescentes no inmunes, a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive.	Virus de la hepatitis A (inactivados) [1,2] 360 Unidades ELISA Antígeno de superficie de hepatitis B [3,4] 10 microgramos [1]Producido en células diploides humanas (MRC-5) [2]Adsorbido en hidróxido hidratado de aluminio 0,025 miligramos Al3+ [3]Producido por tecnología de ADN recombinante en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) [4]Adsorbido en fosfato de aluminio 0,2 miligramos Al^{3+}	-0, 1,6 meses

	VACUNAS FRENTE A GRIPE		
Nombre de la vacuna (Laboratorio titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT)**
CHIROFLU /0,5ml (SEQIRUS S.R.L)	> 6 meses	**Trivalente inactivada** (cepas A/H1N1, A/H3N2, B (Victoria o Yamagata)	-1 dosis anual 0,5 ml Niños entre 6 y 35 meses de edad: Se pueden utilizar dosis de 0,25 ml o 0,5 ml. En niños que no han sido previamente vacunados, debe administrarse una segunda dosis tras un intervalo mínimo de 4 semanas.
VAXIGRIP/0,5 ml (SANOFI PASTEUR EUROPE)	> 6 meses	**Trivalente inactivada** (cepas A/H1N1, A/H3N2, B (Victoria o Yamagata)	-1 dosis anual 0,5 ml Niños entre 6 y 35 meses de edad: administrar dosis de 0,25 ml En niños < 9 años que no han sido previamente vacunados, debe administrarse una segunda dosis tras un intervalo mínimo de 4 semanas.
MUTAGRIP/0,5 ml (SANOFI PASTEUR EUROPE)	> 6 meses	**Trivalente inactivada** (cepas A/H1N1, A/H3N2, B (Victoria o Yamagata)	-1 dosis anual 0,5 ml Niños entre 6 y 35 meses de edad: administrar dosis de 0,25 ml En niños < 9 años que no han sido previamente vacunados, debe administrarse una segunda dosis tras un intervalo mínimo de 4 semanas.
INFLUVAC /0,5ml (BGP PRODUCTS OPERATIONS)	> 6 meses	**Trivalente inactivada** (cepas A/H1N1, A/H3N2, B (Victoria o Yamagata)	-1 dosis anual 0,5 ml Niños entre 6 y 35 meses de edad: Se pueden utilizar dosis de 0,25 ml o 0,5 ml. En niños que no han sido previamente vacunados, debe administrarse una segunda dosis tras un intervalo mínimo de 4 semanas.
AFLURIA /0,5ml (SEQIRUS GMBH)	> 5 años	**Trivalente inactivada** (cepas A/H1N1, A/H3N2, B (Victoria o Yamagata)	-1 dosis anual 0,5 ml En niños < 9 años que no han sido previamente vacunados, debe administrarse una segunda dosis tras un intervalo mínimo de 4 semanas.
INTANZA 15* /0,1 ml (SANOFI PASTEUR EUROPE)	> 60 años	**Trivalente inactivada** (cepas A/H1N1, A/H3N2, B (Victoria o Yamagata)	-1 dosis anual 0,5 ml
CHIROMAS /0,5ml (SEQIRUS S.R.L)	> 65 años	**Trivalente inactivada** (cepas A/H1N1, A/H3N2, B (Victoria o Yamagata) y **ADYUVANTE MF59C.1**	-1 dosis anual 0,5 ml
VAXIGRIP TETRA/0,5ml (SANOFI PASTEUR EUROPE)	≥ 6 meses	**TETRAVALENTE inactivada** (cepas A/H1N1, A/H3N2, B Victoria y B Yamagata)	-1 dosis anual 0,5 ml En niños < 9 años que no han sido previamente vacunados, debe administrarse una segunda dosis tras un intervalo mínimo de 4 semanas.
FLUARIX TETRA /0,5ml (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S.A.)	≥ 6 meses	**TETRAVALENTE inactivada** (cepas A/H1N1, A/H3N2, B Victoria y B Yamagata)	-1 dosis anual 0,5 ml En niños < 9 años que no han sido previamente vacunados, debe administrarse una segunda dosis tras un intervalo mínimo de 4 semanas.
FLUENZ TETRA ** **/0,2ml** (ASTRAZENECA AB) (NO COMERCIALIZADO EN ESTE MOMENTO)	2 a 18 años	**TETRAVALENTE ATENUADA** (cepas A/H1N1, A/H3N2, B Victoria y B Yamagata)	-1 dosis anual 0,2 ml (0,1 ml en cada fosa nasal) Para niños que no han sido vacunados antes contra la gripe estacional, debe administrarse una segunda dosis tras un intervalo mínimo de 4 semanas.
INFLUVAC TETRA (BGP PRODUCTS OPERATIONS S.L.)	18 años	**TETRAVALENTE inactivada** (cepas A/H1N1, A/H3N2, B Victoria y B Yamagata)	-1 dosis anual 0,5 ml En los niños menores de 9 años de edad que no hayan sido previamente vacunados, debe administrarse una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.

***Administración intradérmica; ** Administración intranasal**

	VACUNAS FRENTE A SARAMPIÓN, RUBEOLA Y PAROTIDITIS			
Nombre de la vacuna (Laboratorio titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT)**	**Observaciones**
PRIORIX/ 0.5 ml (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S.A.)	A partir de los 9 meses	-Virus vivos atenuados del sarampión[1] (cepa Schwarz) no menos de $10^{3,0}$ $CCID_{50}$[3] -Virus vivos atenuados de la parotiditis[1] (cepa RIT 4385, derivada de la cepa Jeryl Lynn) no menos de $10^{3,7}$ $CCID_{50}$[3] -Virus vivos atenuados de la rubeola[2] (cepa Wistar RA 27/3) no menos de $10^{3,0}$ $CCID_{50}$[3] [1] producido en células de embrión de pollo [2] producido en células diploides humanas (MRC-5) [3] dosis que infecta el 50% de los cultivos celulares	**Niños entre 9 y 12 meses** -Primera dosis entre los 9-12 meses -Segunda dosis en el segundo año de vida, preferiblemente dentro de los tres meses siguientes a la administración de la primera dosis. **A partir de 12 meses** -Se debe a administrar una segunda dosis de acuerdo con las recomendaciones oficiales.	**Esta vacuna está CONTRAINDICADA en:** -Embarazo. Además se debe evitar un embarazo durante 1 mes después de la vacunación. -Inmunodeficiencia humoral o celular grave (primaria o adquirida), p.ej., inmunodeficiencia grave combinada, agammaglobulinemia y SIDA o infección por VIH sintomática, o con un porcentaje de linfocitos T CD4+ específicos de cada edad en niños menores de 12 meses: CD4+ < 25%; niños entre 12-35 meses: CD4+ < 20%; niños entre 36-59 meses: CD4+ < 15%.
M-M-RVAXPRO /0,5 ml (MSD VACCINS)	A partir de los 12 meses de edad Desde 9 meses de edad en circunstancias especiales	-Virus del sarampión[1] cepa Enders' Edmonston (vivos, atenuados); no menos de $1x10^3$ $CCID_{50}$* - Virus de la parotiditis[1] cepa Jeryl Lynn [Nivel B] (vivos, atenuados) no menos de $12,5x10^3$ $CCID_{50}$* -Virus de la rubeola[2] cepa Wistar RA 27/3 (vivos, atenuados) no menos de $1x10^3$ $CCID_{50}$* * Dosis que infecta al 50% de los cultivos celulares. [1] Producidos en células de embrión de pollo. [2] Producidos en fibroblastos pulmonares diploides humanos (WI-38).	**Niños entre 9 y 12 meses de edad:** -Primera dosis entre los 9-12 meses -Segunda dosis entre los 12 y 15 meses **12 meses de edad o mayores:** -Puede administrarse una segunda dosis al menos 4 semanas después de la primera dosis	**Esta vacuna está CONTRAINDICADA en:** -Embarazo. Además se debe evitar un embarazo durante 1 mes después de la vacunación. -Tuberculosis activa no tratada. - Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otras neoplasias malignas que afecten a los sistemas hematopoyético y linfático. -Terapia inmunosupresora en curso (incluyendo altas dosis de corticoides). -Inmunodeficiencia humoral o celular grave (primaria o adquirida), por ejemplo inmunodeficiencia grave combinada, agammaglobulinemia y SIDA, o infección por VIH sintomática, o con un porcentaje de linfocitos T-CD4+ específicos de cada edad en niños menores de 12 meses: <25%; niños entre 12-35 meses: CD4+ < 20%; niños entre 36-59 meses: CD4+ <15%

	VACUNAS FRENTE A VARICELA			
Nombre de la vacuna (Laboratorio titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT)**	**Observaciones**
VARILRIX /0,5ml (GLAXOSMITHKLINE, S.A.)	A partir de los 12 meses de edad Desde 9 meses de edad en circunstancias especiales. En pacientes de riesgo y sus contactos próximos sanos. (información detallada para estos en grupos en ficha técnica)	Virus vivos atenuados de la varicela-zóster (cepa Oka)[1] no menos de $10^{3,3}$ UFP[2] [1]Producidos en células diploides humanas (MRC-5) [2]UFP = Unidades Formadoras de Placa	**Niños entre 12 meses y 12 años de edad** Dos dosis. La segunda dosis se debe administrar preferiblemente al menos 6 semanas después de la primera dosis. El intervalo entre dosis no debe ser inferior a 4 semanas bajo ninguna circunstancia. **Adolescentes a partir de los 13 años de edad y adultos** Dos dosis .La segunda dosis se debe administrar preferiblemente al menos 6 semanas después de la primera dosis. El intervalo entre dosis no debe ser inferior a 4 semanas bajo ninguna circunstancia.	**Esta vacuna está CONTRAINDICADA en:** -Embarazo y Lactancia. Además, se debe evitar el embarazo durante 1 mes después de la vacunación. - No debe administrarse a personas con inmunodeficiencia humoral o celular grave (primaria o adquirida), p.ej., inmunodeficiencia grave combinada, agammaglobulinemia y SIDA o infección por VIH sintomática, o con un porcentaje de linfocitos T CD4+ específicos de cada edad en niños menores de 12 meses: CD4+ <25%; niños entre 12-35 meses: CD4+ < 20%; niños entre 36-59 meses: CD4+ <15%.
VARIVAX/0 ,5ml (MSD VACCINS)	A partir de 12 meses de edad. Desde 9 meses de edad en circunstancias especiales. En individuos susceptibles que han estado expuestos a varicela.	Virus de la varicela** (cepa Oka/Merck) (vivos, atenuados) >1.350 UFP*** ** Producidos en células diploides humanas (MRC-5). *** UFP = Unidades Formadoras de Placa	**Individuos entre 9 y 12 meses de edad** -En los casos en los que la vacunación se inicia entre los 9 y los 12 meses de edad es necesaria una segunda dosis que debe ser administrada después de un intervalo mínimo de 3 meses **Individuos entre 12 meses y 12 años de edad** al menos debe transcurrir un mes entre la primera y la segunda dosis. -**Los individuos de edad comprendida entre 12 meses y 12 años con una infección asintomática de VIH** con un porcentaje de linfocitos T CD4+ específicos de cada edad > 25%, deben recibir dos dosis con un intervalo de 12 semanas. **Individuos a partir de 13 años de edad y mayores** deben recibir dos dosis administradas con un intervalo de 4-8 semanas.	**Esta vacuna está CONTRAINDICADA en:** -Embarazo. Además, se debe evitar un embarazo durante 1 mes después de la vacunación -Tuberculosis activa no tratada. - Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otras neoplasias malignas que afecten al sistema hematopoyético y linfático. -Terapia inmunosupresora en curso (incluyendo altas dosis de corticoides) -Inmunodeficiencia humoral o celular grave (primaria o adquirida), por ejemplo inmunodeficiencia grave combinada, agammaglobulinemia y SIDA, o infección por VIH sintomática o con un porcentaje de linfocitos T-CD4+ específico de cada edad en niños menores de 12 meses: <25%; niños entre 12-35 meses: CD4+ < 20%; niños entre 36-59 meses: CD4+ <15%

VACUNAS FRENTE A SARAMPIÓN, RUBEOLA, PAROTIDITIS Y VARICELA				
PRIORIX TETRA/0,5 ml (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S.A.)	Desde los 11 meses hasta los 12 años de edad inclusive. Se puede considerar el uso en niños de 9-10 meses de edad en circunstancias especiales	-Virus vivos atenuados del sarampión[1] (cepa Schwarz) no menos de $10^{3,0}$ $CCID_{50}$ [3] -Virus vivos atenuados de la parotiditis[1] (cepa RIT 4385, derivada de la cepa Jeryl Lynn) no menos de $10^{4,4}$ $CCID_{50}$ [3] -Virus vivos atenuados de la rubeola[2] (cepa Wistar RA 27/3) no menos de $10^{3,0}$ $CCID_{50}$ [3] -Virus de la varicela[2] de la cepa Oka (vivos, atenuados)no menos de $10^{3,3}$ UFP[4] [1] producido en células de embrión de pollo [2] producido en células diploides humanas (MRC-5) [3] dosis que infecta el 50% de los cultivos celulares [4] unidades formadoras de placa	**Niños desde los 11 meses hasta los 12 años** -El intervalo entre dosis debe ser preferiblemente entre 6 semanas y 3 meses. Cuando se administre la primera dosis a los 11 meses de edad, la segunda dosis debe administrarse en un plazo de 3 meses. Bajo ninguna circunstancia el intervalo entre dosis debe ser inferior a 4 semanas.	**Esta vacuna está CONTRAINDICADA en:** **-**Embarazo. Además se debe evitar un embarazo durante 1 mes después de la vacunación. -Inmunodeficiencia humoral o celular grave (primaria o adquirida), p.ej., inmunodeficiencia grave combinada, agammaglobulinemia y SIDA o infección por VIH sintomática, o con un porcentaje determinado de linfocitos T CD4+ para cada edad: en niños menores de 12 meses: CD4+ < 25%; niños entre 12-35 meses: CD4+ < 20%; niños entre 36-59 meses: CD4+ < 15%
PROQUAD /0,5ml (MSD VACCINS)	A partir de los 12 meses de edad Desde 9 meses de edad en circunstancias especiales	Virus del sarampión[1] cepa Enders' Edmonston (vivos, atenuados) no menos de 3,00 log_{10} $CCID_{50}$* Virus de la parotiditis[1] cepa Jeryl Lynn (Nivel B) (vivos, atenuados) ..no menos de 4,30 log_{10} $CCID_{50}$* Virus de la rubeola[2] cepa Wistar RA 27/3 (vivos, atenuados) no menos de 3,00 log_{10} $CCID_{50}$* Virus de la varicela[3] cepa Oka/Merck (vivos, atenuados) no menos de 3,99 log_{10} UFP** * Dosis que infecta al 50% de los cultivos celulares ** Unidades formadoras de placa (1) Producidos en células de embrión de pollo. (2) Producidos en fibroblastos pulmonares diploides humanos (WI-38). (3) Producidos en células diploides humanas (MRC-5).	**Los niños a partir de los 12 meses y mayores** dos dosis o una dosis única seguida de una segunda dosis de una vacuna monovalente de varicela para asegurar una óptima protección frente a varicela. Es preferible que la segunda dosis se administre durante los tres meses posteriores a la primera dosis.	**Esta vacuna está CONTRAINDICADA en:** -Embarazo. Además, se debe evitar un embarazo durante 1 mes después de la vacunación -Tuberculosis activa no tratada. - Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otras neoplasias malignas que afecten al sistema hematopoyético y linfático. -Terapia inmunosupresora en curso (incluyendo altas dosis de corticoides) -Inmunodeficiencia humoral o celular grave (primaria o adquirida), por ejemplo inmunodeficiencia grave combinada, agammaglobulinemia y SIDA, o infección por VIH sintomática o con un porcentaje de linfocitos T-CD4+ específico de cada edad en niños menores de 12 meses: <25%; niños entre 12- 35 meses: CD4+ < 20%; niños entre 36-59 meses: CD4+ <15%

VACUNAS FRENTE A HERPES ZOSTER				
Nombre de la vacuna (Laboratorio titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT)**	**Observaciones**
ZOSTAVAX/0,5ml **(MSD VACCINS)**	A partir de 50 años	Virus varicela-zóster[1], cepa Oka/Merck (vivos, atenuados) > 19.400 UFP[2] [1] Producidos en células diploides humanas (MRC-5) [2] UFP = Unidades formadoras de placa	Los individuos deben recibir una dosis única	**Esta vacuna está CONTRAINDICADA en:** -Estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida debidos a afecciones tales como: leucemias agudas y crónicas; linfoma; otras enfermedades que afectan a la médula ósea o al sistema linfático; inmunosupresión debida a VIH/SIDA -deficiencias de la inmunidad celular. - Terapia inmunosupresora (incluyendo altas dosis de corticoides) -Tuberculosis activa no tratada. - Embarazo. Además, se debe evitar un embarazo durante 1 mes postvacunación
SHINGRIX /0,5ml (GLAXOSMITHKLINE) (NO HA SIDO TODAVIA COMERCIALIZADO)	Shingrix está indicada para la prevención del herpes zóster (HZ) y de la neuralgia postherpética (NPH) en adultos a partir de los 50 años de edad.	Glicoproteína E[1,2] del virus de la varicela zóster[3] 50 microgramos [1] adyuvada con $AS01_B$ que contiene: -extracto de la planta *Quillaja saponaria* Molina, fracción 21 (QS-21) 50 microgramos -3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) de *Salmonella Minnesota* 50 microgramos [2] glicoproteína E (gE) producida en células de Ovario de Hámster Chino (OHC) mediante tecnología del ADN recombinante [3] virus de la varicela zóster = VVZ	0, 2 meses - Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 2 y 6 meses después de la primera dosis.	Actualmente se encuentran en marcha ensayos clínicos en los que participan sujetos con distintos tipos de inmunodepresión.

	VACUNAS FRENTE A PAPILOMAVIRUS		
Nombre de la vacuna (Laboratorio titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT)**
CERVARIX (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S.A.)	A partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones ano-genitales premalignas (cervicales, vulvares, vaginales y anales) y cáncer de cérvix y ano causados por determinados tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH)	-Proteína L_1 del Virus del Papiloma Humano[1]: Tipo **16**[2,3,4] 20 µg -Tipo **18**[2,3,4] 20 µg [1]Virus del Papiloma Humano = VPH [2]adyuvada con AS04 que contiene: 3-*O*-desacil-4'- monofosforil lípido A (MPL)3 50 microgramos [3]adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH)3) en total 0,5 miligramos de Al3+ [4]La proteína L1 se presenta en forma de partículas no infecciosas similares al virus (VLPs) producidas por la tecnología del ADN recombinante mediante la utilización de un sistema de expresión en Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de *Trichoplusia ni*.	**De 9 a 14 años (inclusive)** Dos dosis, cada una de 0,5 ml. La segunda dosis se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera dosis. Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que transcurran 5 meses desde la administración de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis. **A partir de 15** Tres dosis, cada una de 0,5 ml, a los 0, 1, 6 meses. Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.
GARDASIL (MSD VACCINS)	A partir de los 9 años de edad para la prevención de: - lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales), lesiones anales precancerosas, cáncer cervical y cáncer anal relacionados causalmente con ciertos tipos oncogénicos VPH; - verrugas genitales (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con tipos específicos del VPH.	Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano[1]: Tipo **6**[2,3] 20 µg, Tipo **11** [2,3] 40 µg, Tipo **16**[2,3] 40 µg , Tipo **18**[2,3] 20 [1] Virus del Papiloma Humano = VPH. [2] Proteína L1 en forma de partículas similares al virus producidas en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Cepa 1895)) por tecnología del ADN recombinante. [3] Adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante (0,5 miligramos de Al).	**9 a 13 años (inclusive)** Gardasil puede administrarse siguiendo una pauta de dos dosis (0, 6 meses) o tres dosis (0, 2, 6 meses) **Individuos de 14 años en adelante** Gardasil debe administrarse según una pauta de 3 dosis (0, 2, 6 meses).
GARDASIL 9 (MSD VACCINS)	A partir de los 9 años de edad frente a las siguientes enfermedades por VPH: - Lesiones precancerosas y canceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna. - Verrugas genitales (condiloma acuminata) causados por tipos específicos del VPH.	Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano[1]: Tipo **6**[2,3] 30 µg, Tipo **11** [2,3] 40 µg, Tipo **16**[2,3] 60 µg , Tipo **18**[2,3] 40 µg , Tipo **31**[2,3] 20 µg , Tipo **33**[2,3] 20 µg Tipo **45**[2,3] 20 µg , Tipo **52**[2,3] 20 µg, Tipo **58**[2,3] 20 µg [1] Virus del Papiloma Humano = VPH. [2] Proteína L1 en forma de partículas similares al virus producidas en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Cepa 1895)) por tecnología del ADN recombinante. [3] Adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante (0,5 miligramos de Al).	***Individuos de 9 a 14 años de edad (inclusive) en el momento de la primera inyección.*** Gardasil 9 puede administrarse siguiendo una pauta de dos dosis. La segunda dosis se debe administrar entre los 5 y 13 meses después de la administración de la primera dosis. Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de 5 meses después de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis. Gardasil 9 puede administrarse siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año. ***Individuos de 15 años en adelante en el momento de la primera inyección.*** Gardasil 9 se debe administrar siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses).

	VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS		
Nombre de la vacuna (Laboratorio titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT)**
ROTARIX (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S.A.)	Entre las 6 y las 24 semanas de edad	Cepa de rotavirus humano RIX4414 (vivos, atenuados)* no menos de $10^{6,0}$ $CCID_{50}$ * Producido en células Vero	El esquema de vacunación consta de **2 dosis**: La primera dosis debe ser administrada a partir de las 6 semanas de edad. Debe haber un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis. La pauta de vacunación debería ser administrada preferentemente antes de las 16 semanas de edad, pero debe estar finalizada a las **24 semanas** de edad.
ROTATEQ/ 2ml (MSD VACCINS)	A partir de las 6 semanas a 32 semanas de edad	Una dosis (2 ml) contiene: rotavirus tipo*: G1 no menos de 2,2 x 10^6 UI[1,2] G2 no menos de 2,8 x 10^6 UI[1,2] G3 no menos de 2,2 x 10^6 UI[1,2] G4 no menos de 2,0 x 10^6 UI[1,2] P1A[8] no menos de 2,3 x 10^6 UI[1,2] * reasortantes de rotavirus humano-bovinos (virus vivos) producidos en células Vero. [1]Unidades Infecciosas [2] Como límite inferior del intervalo de confianza (p = 0,95)	Desde las 6 semanas hasta las **32 semanas** La pauta de vacunación consta de **3 dosis.** La primera dosis puede administrarse a partir de las 6 semanas de edad y no más tarde de las 12 semanas de edad. Debe haber intervalos de al menos 4 semanas entre dosis. **Se recomienda que la pauta de vacunación de tres dosis se complete a las 20-22 semanas de edad**. Si es necesario, la tercera dosis se puede administrar hasta las 32 semanas de edad

	VACUNAS FRENTE A NEUMOCOCO		
Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT):** **(Pauta inmunización primaria/ dosis de recuerdo)**
PNEUMOVAX 23 **(MSD ESPAÑA, S.A.)**	A partir de 2 años de edad en adelante.	**Polisacárido de 23 serotipos** neumocócicos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F.	**1 dosis** Puede ser necesaria la revacunación en niños ≥ 10 años y adultos con riesgo aumentado de infección neumocócica grave a los 5 años o a los 3 años en poblaciones especificas (p.e. asplénicos). En niños entre 2 y 10 años se debe considerar la revacunación después de 3 años si tienen alto riesgo de infección neumocócica (p.e., aquellos con síndrome nefrótico, asplenia o enfermedad de células falciformes).
PREVENAR 13 (PFIZER LIMITED)	**6 semanas-17 años:** prevención enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda **≥ 18 años y personas mayores**: enfermedad invasiva, neumonía	**Conjugada de 13 serotipos:** Polisacárido del serotipo neumocócico: 1, **3**, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F. * Conjugados con la proteína transportadora CRM197	**3 dosis +1:** Primera dosis se puede administrar a partir de 6 semanas (lo habitual es que la primera dosis sea a los 2 meses), 2ª dosis y 3ª dosis con un intervalo mínimo de 1 mes entre dosis. Dosis de recuerdo entre los 11 y los 15 meses de edad. **2 dosis +1**: 2, 4 meses. Dosis de recuerdo entre los 11 y los 15 meses de edad.
SYNFLORIX (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S.A.)	**6 semanas – 5 años:** Prevención de enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda	**Conjugada de 10 serotipos:** Polisacárido del serotipo neumocócico 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F * conjugado con proteína D (derivada de *Haemophilus influenzae* no tipable), toxoide tetánico o toxoide diftérico	**3 dosis +1**: Primera dosis se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad (la primera dosis se suele administrar a los 2 meses), 2ª dosis y 3ª dosis de edad con un intervalo de al menos un mes entre las dosis. Dosis de recuerdo preferiblemente entre los 12 y los 15 meses de edad. **2 dosis +1:** Primera dosis se puede administrar a partir de las 6 semanas, con una 2ª dosis 2 meses después. Se recomienda dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la 2ª dosis a partir de los 9 meses de edad (preferiblemente entre los 12 y 15 meses de edad). **2 dosis**: En mayores de 12 meses. Dos dosis con un intervalo de 2 meses.

VACUNAS FRENTE A *Haemophilus influenzae* tipo b			
Nombre de la vacuna (Laboratorio titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT): (Pauta vacunación primaria/ dosis de recuerdo)**
HIBERIX (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S.A.)	Niños a partir de 2 meses de edad incluidos en algunos de los siguientes grupos: Niños con asplenia, anemia falciforme o inmunodeficientes. Niños infectados con HIV asintomáticos o sintomáticos. En aquellas situaciones que determinen las Autoridades Sanitarias correspondientes.	**Vacuna conjugada:** Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugado con toxoide tetánico)	**Primovacunación:** 3 dosis Separadas por un intervalo de 2 meses (entre 4-8 semanas) en los 6-7 primeros meses de vida. Puede ser necesaria la administración de una dosis de recuerdo en el segundo año de vida, (por ejemplo en aquellos niños que no hayan completado la vacunación primaria)
ACT-HIB (SANOFI PASTEUR EUROPE) **(NO COMERCIALIZADO EN ESTE MOMENTO)**	Niños de 2 meses a 5 años de edad incluidos en alguno de los siguientes grupos: Niños con asplenia, anemia falciforme o inmunodeficiencia. Niños infectados con HIV asintomáticos o sintomáticos. En aquellas situaciones que determinen las Autoridades Sanitarias correspondientes.	**Vacuna conjugada:** Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugado con toxoide tetánico)	**Primovacunación:** 3 dosis Antes de los 6 meses de edad: a intervalos de 1 ó 2 meses y la administración de una cuarta dosis (dosis refuerzo) un año después de la tercera inyección. Entre los 6 y 12 meses, dos inyecciones con un intervalo de 1 mes y a continuación una dosis refuerzo a los 18 meses de edad. En niños de 1 a 5 años de edad, es suficiente una inyección única.

VACUNAS FRENTE A MENINGOCOCO C MONOVALENTES (VACUNAS CONJUGADAS)			
Nombre de la vacuna (Laboratorio titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT): (Pauta vacunación primaria/ dosis de recuerdo)**
MENJUGATE (GSK VACCINES S.R.L.)	A partir de 2 meses de edad, adolescentes, adultos	Oligosacárido meningococo grupo C. Conjugado a proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae*	**Vacunación primaria: 2 dosis** .-A partir de 2 meses-12 meses: 2 dosis con un intervalo de al menos 2 meses entre dosis. **Vacunación primaria: 1 dosis** .- En mayores de 12 meses **Dosis de recuerdo: 1 dosis** En niños primovacunados entre 2-12 meses No se ha establecido en primovacunados con 1 dosis
NEISVAC-C (PFIZER, S.L.)	A partir de 2 meses de edad, adolescentes, adultos	Poligosacárido meningococo grupo C. Conjugado con toxoide tetánico	**Vacunación primaria: 2 dosis:** .-Entre 2 y 4 meses: 2 dosis con un intervalo de al menos 2 meses entre dosis **Vacunación primaria: 1 dosis:** .- En niños de 4 meses en adelante, adolescentes, adultos **Dosis de recuerdo: 1 dosis** .- En niños primovacunados entre 2-12 meses, 1 dosis a los 12 – 13 meses de edad con, al menos, un intervalo de 6 meses después de la última vacunación .- No se ha establecido en primovacunados a los 12 meses o mayores

VACUNAS TETRAVALENTES FRENTE A MENINGOCOCO A, C, W, Y (VACUNAS CONJUGADAS)			
Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Indicación en FT	**Composición**	**Pautas posibles (en FT): (Pauta inmunización primaria/ dosis de recuerdo)**
NIMENRIX (PFIZER, S.L)	A partir de 6 semanas de edad, adolescentes y adultos	Polisacárido meningocócico de los serogrupos A, C, W, Y. Cada uno conjugado con proteína de toxoide tetánico.	**Vacunación primaria: 2 dosis** .-A partir de 6 semanas-12 meses: 2 dosis con un intervalo de al menos 2 meses entre dosis. **Vacunación primaria: 1 dosis:** .- En mayores de 12 meses **Dosis de recuerdo: 1 dosis** En niños primovacunados entre 6 y 12 semanas deberán recibir una dosis de recuerdo a los 12 meses. En niños mayores de 12 meses no se ha establecido la necesidad de dosis de recuerdo. La necesidad y el momento de una dosis de refuerzo en sujetos vacunados se definirá de acuerdo con las recomendaciones de cada país
MENVEO (GSK VACCINES S.R.L.)	A partir de los 2 años, adolescentes y adultos:	Oligosacárido meningocócico de los serogrupos A, C, W, Y. Cada uno conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae*	**Vacunación primaria: 1 dosis única:** Niños (a partir de los 2 años), adolescentes y adultos **Dosis de recuerdo: 1 dosis** La necesidad y el momento de una dosis de refuerzo en sujetos vacunados se definirá de acuerdo con las recomendaciones de cada país.

VACUNAS FRENTE A MENINGOCOCO B			
Nombre de la vacuna (Laboratorio titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT): (Pauta vacunación primaria/ dosis de recuerdo)**
BEXSERO (GSK VACCINES S.R.L.)	A partir de 2 meses de edad, adolescentes, adultos	Proteínas recombinantes NHBA, NadA, fHbp y vesícula de membrana externa (OMV) de la cepa NZ98/254.	**Vacunación primaria: 3 dosis + 1:** **Lactantes de 2 a 5 meses**. La primera dosis no debe administrarse antes de los 2 meses de edad, con intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Una dosis de recuerdo entre los 12 y 15 meses de edad con un intervalo de al menos 6 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo. **Vacunación primaria: 2 dosis + 1:** **Lactantes de 3 a 5 meses**. Dos dosis administradas con un intervalo de no menos de 2 meses. Una dosis de recuerdo entre los 12 y 15 meses de edad con un intervalo de al menos 6 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo. **Lactantes de 6 a 11 meses**. Dos dosis administradas con un intervalo de no menos de 2 meses. Una dosis de recuerdo en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo **Niños de 12 a 23 meses de edad**. Dos dosis administradas con un intervalo de no menos de 2 meses. Una dosis de recuerdo con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo. **Vacunación primaria: 2 dosis** **Niños de 2 a 10 años, adolescentes y adultos** (no hay datos en adultos mayores de 50 años) Dos dosis con un intervalo de no menos de 1 mes.
TRUMENBA (PFIZER, S.L)	A partir de 10 años de edad, adolescentes, adultos	Proteína recombinante fHbp de la subfamilia A y subfamilia B	**Vacunación primaria: 2 dosis** Dos dosis administradas a intervalos de 6 meses. **Vacunación primaria: 3 dosis** 2 dosis administradas con al menos 1 mes de intervalo, seguidas de una 3ª dosis al menos 4 meses después de la 2ª dosis. Dosis de recuerdo: Se debe valorar administrar una dosis de recuerdo siguiendo cualquiera de los dos pautas posológicas en individuos con riesgo continuado de enfermedad meningocócica invasiva

VACUNAS COMBINADAS FRENTE A DIFTERIA, TÉTANOS			
Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT): (Pauta vacunación primaria/ dosis de recuerdo)**
diTeBooster (AJ VACCINES A/S)	A partir de 5 años de edad. Vacunación de recuerdo frente a difteria y tétanos.	- Toxoide diftérico (baja carga) - Toxoide tetánico (carga completa)	Una dosis única
DIFTAVAX (SANOFI PASTEUR EUROPE)	A partir de 7 años de edad en adelante y en adultos. Vacunación primaria y vacunación de recuerdo frente a difteria y tétanos.	Toxoide diftérico (baja carga) - Toxoide tetánico (carga completa)	**Vacunación primaria 3 dosis:** 0, 1-2 meses, 6-12 meses **Vacunación recuerdo:** Una dosis única
DITANRIX (GLAXOSMITHKLINE , S.A.)	A partir de 7 años de edad en adelante y en adultos. Vacunación primaria y vacunación de recuerdo frente a difteria y tétanos.	Toxoide diftérico (baja carga) - Toxoide tetánico (carga completa)	**Vacunación primaria 3 dosis:** 0, 1-2 meses, 6-12 meses **Vacunación recuerdo:** Una dosis única

VACUNAS COMBINADAS FRENTE A DIFTERIA, TÉTANOS, TOSFERINA			
Nombre de la vacuna (Laboratorio titular)	Indicación en FT	**Composición**	Pautas posibles (en FT): (Pauta vacunación primaria/ dosis de recuerdo)
INFANRIX (GLAXOSMITHKLINE, S.A.)	A partir de 2 meses hasta 7 años	- Toxoide diftérico (carga completa) - Toxoide tetánico (carga completa) - Antígenos de *Bordetella pertussis* (carga completa): Toxoide pertúsico, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina	**3 dosis + 1** 3 dosis con un intervalo de 2 meses (4 -8 semanas) a partir de los 2 o 3 meses de edad.
BOOSTRIX (dTpa) (GLAXOSMITHKLINE S.A)	A partir de 4 años de edad, Vacunación de recuerdo frente a difteria, tétanos y tosferina	- Toxoide diftérico (baja carga) - Toxoide tetánico (carga completa) - Antígenos de *Bordetella pertussis* (baja carga): Toxoide pertúsico, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina	Una única dosis
TRIAXIS (dTpa) (SANOFI PASTEUR EUROPE)	A partir de 4 años de edad, Vacunación de recuerdo frente a difteria, tétanos y tos ferina.	- Toxoide diftérico (baja carga) - Toxoide tetánico (carga completa) - Antígenos de *Bordetella pertussis* (baja carga): Toxoide pertussis, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina, Fimbrias tipos 2 y 3	Una única dosis

VACUNAS COMBINADAS FRENTE A DIFTERIA, TETANOS, TOSFERINA, POLIOMIELITIS			
Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT): (Pauta vacunación primaria/ dosis de recuerdo)**
BOOSTRIX POLIO (dTpa-IPV) GLAXOSMITHKLINE S.A.)	A partir de 3 años de edad, Vacunación de recuerdo frente a difteria, tétanos, tosferina y poliomielitis	- Toxoide diftérico (baja carga) - Toxoide tetánico (carga completa) - Antígenos de *Bordetella pertussis* (baja carga): Toxoide pertúsico, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina - Poliovirus (inactivados) tipos 1,2,3	Una única dosis

VACUNAS COMBINADAS PENTAVALENTES (DIFTERIA, TETANOS, TOS FERINA, POLIOMIELITIS, Hib)			
Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles**
PENTAVAC (SANOFI PASTEUR EUROPE)	A partir de los 2 meses de edad: Prevención de difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis e infecciones invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b (No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pentavac en niños mayores de 24 meses de edad)	-Toxoide diftérico -Toxoide tetánico -Antígenos de *Bordetella pertussis*: Toxoide pertúsico, Hemaglutinina filamentosa - Poliovirus inactivados, tipos 1,2,3. -Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con toxoide tetánico	**3 dosis +1** 3 dosis a intervalos de 1-2 meses comenzando a los 2 ó 3 meses de edad, La dosis de recuerdo en el 2º año de vida. **2 dosis + 1** 2 dosis con un intervalo de 2 meses empezando a los 3 meses de edad La dosis de recuerdo a los 12 meses de edad
INFANRIX-IPV+Hib (GLAXOSMITHKLINE, S.A.)	A partir de los 2 meses de edad: Prevención de difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis e infecciones invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b (No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pentavac en niños mayores de 5 años de edad)	-Toxoide diftérico -Toxoide tetánico -Antígenos de *Bordetella pertussis*: Toxoide pertúsico, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina - **Poliovirus** inactivados, tipos 1,2,3. .-Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con toxoide tetánico	**3 dosis +1:** 3 dosis a partir de los dos meses de edad, con un intervalo entre las dosis de al menos un mes. Se recomienda una dosis de recuerdo en el segundo año de vida.

VACUNAS COMBINADAS HEXAVALENTES FRENTE A DIFTERIA, TÉTANOS, TOSFERINA, POLIOMIELITIS, HB, Hib			
Nombre de la vacuna (Laboratorio titular)	**Indicación en FT**	**Composición**	**Pautas posibles (en FT):** **(Pauta vacunación primaria/ dosis de recuerdo)**
INFANRIX HEXA (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S.A.)	A partir de 6 semanas de edad. Prevención de difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis, hepatitis B y enfermedad causada por *Haemophilus influenzae* tipo b. (No se ha establecido la seguridad y eficacia de Infanrix Hexa en niños a partir de 36 meses de edad).	- Toxoide diftérico - Toxoide tetánico - Antígenos de *Bordetella pertussis*: Toxoide pertúsico, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina. - Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B -Poliovirus (inactivados): tipos 1,2,3 - Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con toxoide tetánico	**3 dosis + 1** Se debe respetar un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la última dosis de la Primovacunación (preferiblemente antes de los 18 meses de edad). *El esquema 6, 10, 14 semanas con obligatoriedad de vacuna HB en nacimiento. **2 dosis + 1** Se debe respetar un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis primarias. La dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación (preferiblemente entre los 11 y los 13 meses de edad).
HEXYON (SANOFI PASTEUR EUROPE)	A partir de 6 semanas de edad. Prevención de difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis, hepatitis B y enfermedad causada por *Haemophilus influenzae* tipo b. (No se ha establecido la seguridad y eficacia de Hexyon en niños mayores de 24 meses de edad).	- Toxoide diftérico - Toxoide tetánico - Antígenos de *Bordetella pertussis*: Toxoide pertúsico, Hemaglutinina filamentosa. - Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B -Poliovirus (inactivados): tipos 1,2,3 - Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con toxoide tetánico.	**3 dosis + 1** Se debe respetar un intervalo de al menos 4 semanas entre las dosis. La dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la última dosis de la Primovacunación. *El esquema 6, 10, 14 semanas con obligatoriedad de vacuna Hep B en nacimiento. **2 dosis + 1** Se debe respetar un intervalo de al menos 8 semanas entre las dosis. La dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación.
VAXELIS (MCM VACCINE B.V.)	A partir de 6 semanas de edad. Prevención de difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis, hepatitis B y enfermedad causada por *Haemophilus influenzae* tipo b	- Toxoide diftérico - Toxoide tetánico - Antígenos de ***Bordetella pertussis***: Toxoide pertúsico, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina, Fimbrias tipos 2 y 3 - Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B - Poliovirus (inactivados): tipos 1, 2, 3. -Polisacárido de ***Haemophilus influenzae*** tipo b conjugado con proteína del meningococo.	**3 dosis + 1** Se debe respetar un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la última dosis de la Primovacunación. **2 dosis + 1** Se debe respetar un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación.

Anexo 2. Valoración de criterios para recomendar vacunación frente a VPH en HSH

Jaime Jesús Pérez Martín y José Antonio Navarro Alonso

La valoración de recomendación de la vacuna frente al VPH en HSH requiere abordar ciertos aspectos contemplados en el documento de criterios de vacunación[1]. A continuación se realiza una evaluación de la evidencia de los diferentes criterios.

Riesgo aumentado de infección

Diferentes estudios describen un aumento del riesgo de infección por VPH en HSH. Un estudio realizado en EEUU en HSH VIH negativos de 18 a 26 años constató infección anal por VPH en el 69,4%, mostrando infección por los 4 tipos de VPH presentes en la vacuna cuadrivalente el 8,5%, por lo que la mayoría podrían beneficiarse de la vacunación. La prevalencia de los genotipos de alto riesgo fue del 54,7% en los VIH negativos y 88,6% en las personas infectadas por el VIH[2].

En un estudio realizado en México, Brasil y EEUU, realizado en HSH VIH negativos, la incidencia acumulada de infección anal por VPH de los nueve genotipos incluidos en la vacuna nonavalente fue del 19% en los HSH que tenían sólo sexo con hombres, frente al 8% entre los que tenían sexo con mujeres y hombres[3]. En una extensión del estudio anterior, al estratificar por historia sexual la prevalencia de infección anal por cualquier VPH fue del 43%, 37%, and 45% en los HSH de Brasil, Méjico y EEUU respectivamente, y del 9%, 12% y 10% en los hombres heterosexuales de estos mismos países[4].

Un estudio de prevalencia llevado a cabo por la *Public Health England* británica con HSH, demostró una prevalencia menor del 5% para genotipos de alto riesgo en menores de 25 años; estos datos apoyan la hipótesis de que una mayoría de HSH jóvenes no habían estado expuestos a los genotipos 16 y 18 y se beneficiarían de la vacunación[5]. Referente a la edad, en un metanalisis sobre prevalencia de infección por VPH y lesiones neoplásicas asociadas, se constata que a diferencia de lo descrito en la infección por VPH en la mujer, la prevalencia de infección anal y la aparición de displasias en HSH no disminuye con la edad[6].

En España existen estudios de infección anal por VPH, si bien se suelen centrar en HSH con el VIH. En un estudio multicéntrico publicado en 2012 en una población de HSH con el VIH, la prevalencia de infección por uno o múltiples genotipos VPH fue de 83,4 y 60,5% respectivamente[7]. Otro estudio realizado en Barcelona, en una muestra de 733 hombres con el VIH determinó que la prevalencia de infección por el genotipo 16 en el canal anal fue del 31,6% en HSH y del 6,8% en heterosexuales (4,8% y 6,8% en pene); este estudio aunque realizado únicamente en pacientes con infección por el VIH, presenta mayor prevalencia de infección en canal anal en HSH que en hombres heterosexuales[8].

Carga de enfermedad por VPH

Los HSH presentan una carga de enfermedad por cancer anal 15 veces superior a los hombres heterosexuales. La mayor incidencia se registra en los HSH con infección por el VIH con una incidencia entre 67 y 131/100.000 personas-año (tasa ajustada de 80,3); esta incidencia parece ser independiente del uso de tratamientos antirretrovirales. Estas cifras se comparan con las tasas de cáncer de cérvix de 15 y 9,8/100.000 personas-año antes y después de la introducción

de los programas de cribado. Otro de los grupos con un aumento de riesgo de carcinoma escamocelular es el grupo de HSH VIH negativos, algunos estudios han estimado una incidencia de carcinoma escamocelular de 5/100.000 personas-año[9,10]. Un metanálisis que incluyó datos de 9 estudios de incidencia de cáncer anal estimó la misma en 45,9/100.000 en HSH con el VIH y en 5,1 en VIH negativos[6].

En España se dispone de estudios sobre la prevalencia de lesiones anales intraepiteliales de alto grado en HSH VIH positivos, en los que se determina que la prevalencia es alta (4%)[11]. Otro estudio realizado entre 2012 y 2015 con HSH con el VIH observó una prevalencia del 11,5% de AIN-2, 4,8% AIN-3 y el 0,5% de carcinoma escamoso[12].

Además, la carga de enfermedad representada por las verrugas genitales es importante, diferentes estudios cifran la incidencia entre 3 y 10 veces mayor que en población general[13,14,15]; de hecho, para las autoridades inglesas los beneficios de la vacunación de HSH podrían derivar en buena medida de la prevención de las mismas[16,17].

Efectividad y seguridad de la vacuna

La vacuna cuadrivalente frente al VPH ha demostrado su eficacia en hombres entre 16 y 26 años, consiguiendo una eficacia frente a lesiones externas genitales causadas por los genotipos vacunales del 90,4% en población *naive*[18]. La eficacia y seguridad de la vacuna frente al VPH ha sido establecida en hombres, tanto para la infección persistente intraanal como para las lesiones de alto grado[19].

La vacuna nonavalente ha demostrado excelentes resultados de eficacia en hombres de 16 a 26 años frente a lesiones genitales externas, verrugas genitales y AIN 2/3[20]. La vacuna bivalente ha demostrado su seguridad e inmunogenicidad en hombres[21]. Las tres vacunas están autorizadas para su uso en hombres.

Argumentos éticos

La inmunidad comunitaria que se establece cuando se alcanzan altas coberturas en la vacunación sistemática de las mujeres adolescentes[22,23] es menos probable que beneficie a los HSH[24], mientras que la recomendación de vacunación de este grupo de población podría ayudar a proteger a los HSH que no se vacunen[25,26,27].

Coste efectividad

Un estudio de modelización realizado en EEUU sobre la utilización de vacuna VPH cuadrivalente en HSH mostró que la vacunación a los 12 años supondría un coste de 15.920 dólares EEUU ($)/AVAC comparando con la no vacunación. En los escenarios en los que la vacunación se realizaba a los 20 o 26 años, tras exposición al VPH, la razón de coste-efectividad empeoraba aunque se registraba un coste menor de 50.000 $ por AVAC en la mayoría de los supuestos. En el escenario base, la vacunación a los 26 años tenía un coste de 37.830 $ contemplando el cancer anal y las verrugas genitales. Este supuesto asume un 50% de exposición previa a todos los tipos vacunales[28].

Otro estudio realizado en Reino Unido, consideró que la vacunación de HSH con el VIH hasta los 40 años resultaría coste-efectivo a un precio de compra y administración de la vacuna menor de 96,5 £/dosis. A un precio de 48£ por dosis, la vacunación de todos los HSH hasta los 40 años de edad sería coste-efectivo en la mayoría de los escenarios. La vacuna nonavalente al

mismo precio presentaría un perfil de costo-efectividad similar al de la vacuna cuadrivalente puesto que la mayoría de los cánceres están causados por los genotipos 16 y 18.

La mayoría de los países que han introducido la vacunación en este colectivo han tomado como edad límite para la vacunación sistemática los 26 años de edad por los mejores resultados de coste-efectividad. Sin embargo, Reino Unido ha establecido los 45 años de edad como límite[29] basándose en un estudio de coste-efectividad propio. Recientemente, se ha observado que una parte importante de las nuevas infecciones anales a partir de una cierta edad no son tales, sino reactivaciones[30,31].

Aceptabilidad de la medida

Estudios realizados en Australia y EEUU muestran que entre el 60 y el 86% de los HSH hasta los 26 años estarían dispuestos a revelar sus prácticas sexuales a su médico para recibir la vacuna si esta fuera gratuita[32].

Bibliografía anexo 2

[1] Grupo de Trabajo Criterios 2011 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, septiembre 2011. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf [consultado el 3 de diciembre de 2017].

[2] Meites E, Gorbach PM, Gratzer B, et al. Monitoring for human papillomavirus vaccine impact among gay, bisexual, and other men who have sex with Men-United States, 2012–2014. J Infect Dis 2016; 214: 689–696.

[3] Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Chang M, et al. Incidence, duration, persistence, and factors associated with high-risk anal human papillomavirus persistence among HIV-negative men who have sex with men: a multinational study. Clin Infect Dis 2016; 62: 1367–1374.

[4] Sudenga SL, Nyitray AG, Torres BN, et al. Comparison of anal HPV natural history among men by country of residence: Brazil, Mexico, and the United States. J Infect 2017; 75: 35-47.

[5] Lanoix JP, Pannier C, Borel A, et al. Assessing urine human papillomavirus polymerase chain reaction testing as a tool for screening anal HPV infection in HIV-positive MSM. AIDS Patient Care STDS 2012; 26: 208–213.

[6] Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2012; 13: 487–500.

[7] Del Amo J, González C, Geskus RB, et al. What drives the number of high-risk human papillomavirus types in the anal canal in HIV-positive men who have sex with men?. J Infect Dis 2013; 207: 1235-1241.

[8] Darwich L, Canadas MP, Videla S, et al. Prevalence, clearance, and incidence of human papillomavirus type-specific infection at the anal and penile site of HIV-infected men. Sex Transm Dis 2013; 40: 611–618.

[9] Stier EA, Chigurupati NL, Fung L. Prophylactic HPV vaccination and anal cancer. Hum Vaccin Immunother 2016; 2: 1–4.

[10] Lawton MD, Nathan M, Asboe D. Sex Transm Infect 2013; 89: 342–343.

[11] González C, Torres M, Benito A, Romero J, Rodríguez C, Fondillón M, et al. Anal squamous intraepithelial lesions are frequent among young HIV-infected men who have sex with men followed up at the Spanish AIDS Research Network Cohort (CoRIS-HPV). Int J Cancer 2013; 133: 1164–1172.

[12] Iribarren M, Ocampo A, González-Carreró J, et al. Resultados preliminares de un programa de cribado del cáncer anal y sus precursores en hombres VIH que tienen sexo con hombres en Vigo-España. Rev Esp Enferm Dig 2017; 109: 242-249.

[13] Sauvageau C, Dufour-Turbis C. HPV vaccination for MSM: synthesis of the evidence and recommendations from the Quebec Immunization Committee. Hum Vaccin Immunother 2017; 12: 1560–1665.

[14] Australian Government, Department of Health. The Australian Immunisation Handbook 10th edition (updated march 2017) Chapter 4.6 Human Papillomavirus. Disponible en: http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part4~handbook10-4-6 [consultado el 30 de mayo de 2017].

[15] Schofield AM, Sadler L, Nelson L, et al. A prospective study of anal cancer screening in HIV-positive and negative MSM. AIDS 2016; 30: 1375–1383.

[16] Kirby T. UK committee recommends HPV vaccination for MSM. Lancet Oncol 2015; 16: e7.

[17] Kirby T. MSM in England to be offered free HPV vaccination. Lancet Oncol 2018; 19: e148.

[18] Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone SE, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. N Engl J Med 2011; 364: 401-411.

[19] Ficha técnica de Gardasil. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf [consultado el 30 de enero de 2017].

[20] Ficha técnica de Gardasil 9. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf [consultado el 30 de enero de 2017].

[21] Ficha técnica de Cervarix. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf [consultado el 30 de enero de 2017].

[22] Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2015; 15: 565-580.

[23] Brisson M, Bénard É, Drolet M, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. Lancet Public Health 2016; 1:e8-e17.

[24] Lin A, Ong K, Hobbelen P, et al. Impact and cost-effectiveness of selective human papillomavirus vaccination of men who have sex with men. Clin Infect Dis 2017; 64: 580–588.

[25] The Australian Immunisation Handbook 10th Edition. Australian Government Department of Health. Part 3.3.10 Vaccination of men who have sex with men. Disponible en: http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part3~handbook10-3-3 [consultado el 30 de mayo de 2017].

[26] Public Health Agency of Canada. Canada Immunization Guide. Part 4: Active vaccines. Human Papillomavirus. Men who have sex with men. Update 2017. Disponible en: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html#a5_c [consultado el 30 de mayo de 2017].

[27] Seto K, Marra F, Raymakers A, et al. The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines: a systematic review. Drugs 2012; 72:.715–743.

[28] Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. Lancet Infect Dis 2010;10: 845-852.

[29] Public Health England. Guidance. HPV vaccination pilot for men who have sex with men (MSM). May 2016. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/hpv-vaccination-pilot-for-men-who-have-sex-with-men-msm [consultado el 11 de mayo de 2017].

[30] Burchell AN. One step closer in understanding the natural history of anal infection with high-risk human papillomavirus. J Infect Dis 2018. doi: 10.1093/infdis/jiy277. [Epub ahead of print].

[31] Twisk DE, van der Sande MAB, van Eeden A. Detection of Incident Anal High-Risk HPV-DNA in MSM: Incidence or Reactivation?. J Infect Dis 2018. doi: 10.1093/infdis/jiy276. [Epub ahead of print].

[32] Meites E, Krishna NK, Markowitz LE, et al. Health care use and opportunities for human papillomavirus vaccination among young men who have sex with men. Sex Transm Dis 2013; 40:154–157.

Anexo 3. Calendarios de vacunación

ANEXO 3.1. CALENDARIO DE VACUNACIÓN EN MENORES Y ADOLESCENTES (<18 AÑOS) CON CONDICIONES DE RIESGO

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

VACUNACIÓN ESPECÍFICA EN MENORES Y ADOLESCENTES (<18 AÑOS) CON CONDICIONES DE RIESGO

Calendario recomendado año 2018

VACUNACIÓN	CONDICIÓN DE RIESGO								
	Embarazo	Inmunodepresión (excepto VIH)	Infección por VIH		Asplenia, deficiencias complemento y tratamiento con eculizumab	Enfermedad renal crónica avanzada y hemodiálisis	Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónicas	Enfermedad hepática crónica	Fístula de LCR. Implante coclear
			<15% o nº CD4 <200/µl	≥15% o nº CD4 ≥200/µl					
Difteria, tétanos, tosferina	dTpa[a]	DTPa, dTpa o Td si susceptible o vacunación incompleta[b]							
Haemophilus influenzae b			Hib		Hib				
Sarampión, rubeola, parotiditis	Contraindicada			TV si susceptible[c]					
Hepatitis B			HB[d]			HB[e]		HB	
Hepatitis A			HA					HA	
Enfermedad meningocócica			MenACWY		MenACWY, MenB				
Varicela	Contraindicada			VVZ si susceptible[f]					
Virus del Papiloma Humano			VPH[g]						
Enfermedad neumocócica		VNC13+VNP23	VNC13+VNP23		VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNP23	VNP23[h]	VNC13+VNP23
Gripe	gripe anual								

[a] Se administrará la vacuna dTpa en cada embarazo, entre las semanas 27-36.
[b] Vacunar si susceptible o vacunación incompleta
[c] Personas que no se hayan vacunado con anterioridad. Pauta con 2 dosis.
[d] En caso de no responder a primera pauta de vacunación, se administrará vacuna tipo adulto (pauta 0, 1, 6 meses)
[e] Se utilizará vacuna de alta carga antigénica (20µg/0,5 ml) o específica para diálisis y prediálisis (si ≥15 años) en personas no vacunadas con anterioridad. Revisión serológica y revacunación cuando sea necesario.
[f] Vacunar si no antecedentes de infección ni vacunación previa
[g] Tanto hombres como mujeres (3 dosis)
[h] VNC13+VNP23 si cirrosis hepática

Recomendación específica por patología o condición
Contraindicada
Recomendación general
No recomendada

ANEXO 3.2. CALENDARIO DE VACUNACIÓN EN PERSONAS ADULTAS CON CONDICIONES DE RIESGO

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

VACUNACIÓN ESPECÍFICA EN PERSONAS ADULTAS (≥18 AÑOS) CON CONDICIONES DE RIESGO

Calendario recomendado año 2018

VACUNACIÓN	CONDICIÓN DE RIESGO										
	Embarazo	Inmunodepresión (excepto VIH)	Infección por VIH		Asplenia, deficiencias complemento y tratamiento con eculizumab	Enfermedad renal crónica avanzada y hemodiálisis	Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónica	Enfermedad hepática y alcoholismo crónico	Personal sanitario	Tabaquismo	Hombres que tienen sexo con hombres
			<200 CD4/µl	>200 CD4/µl							
Difteria, tétanos, tosferina[1]	dTpa	Td si susceptible o vacunación incompleta									
Haemophilus influenzae b[2]					Hib						
Sarampión, rubeola, parotiditis[3]	Contraindicada			TV si susceptible	TV si susceptible						
Hepatitis B[4]			HB[(a)]			HB[(a)]		HB	HB		HB
Hepatitis A[5]			HA					HA			HA
Enfermedad meningocócica[6]			MenACWY		MenACWY, MenB						
Varicela[7]	Contraindicada			VVZ si susceptible	VVZ si susceptible						
Herpes zóster[8]			HZ/su								
Virus del Papiloma Humano[9]			VPH								VPH
Enfermedad neumocócica[10]		VNC13+VNP23	VNC13+VNP23		VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNP23	VNP23[(b)]			
Gripe[11]	gripe anual										

[(a)] Se utilizará vacuna de alta carga antigénica o específica para diálisis y prediálisis. Revisión serológica y revacunación cuando sea necesario.
[(b)] VNC13+VNP23 si cirrosis hepática o alcoholismo crónico

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

1- Difteria, tétanos, tosferina (Td, dTpa)

Información general:

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

Población de riesgo:

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

2- *Haemophilus influenzae* tipo b

Población de riesgo:

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

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

3- Sarampión, rubeola y parotiditis (triple vírica-TV-)

Información general:

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

Está contraindicada la vacunación de embarazadas y personas inmunodeprimidas

Población de riesgo sin evidencia de inmunidad:

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

4- Hepatitis B

Información general:

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

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

Población de riesgo:

- Enfermedad hepática crónica y alcoholismo crónico

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

5- Hepatitis A

Información general:

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

Población de riesgo:

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

6- Enfermedad meningocócica

Población de riesgo:

MenB: 2 dosis en personas de grupos de riesgo

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

MenACWY: 2 dosis en personas de grupos de riesgo

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

7- Varicela

Se realizará serología de varicela en personas adultas que no refieran antecedentes de padecimiento o este sea incierto. En caso de serología negativa se administrarán 2 dosis de vacuna frente a varicela separadas 4-8 semanas. La recepción previa de dos dosis de vacuna es sinónimo de inmunidad.

Está contraindicada la vacunación en embarazadas y personas con inmunodeficiencias

8- Herpes zóster

Población de riesgo:

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

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

9- Virus del Papiloma Humano

Población de riesgo:

Se administrarán 3 dosis tanto a hombres como a mujeres

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

10- Enfermedad neumocócica

Información general:

Se recomienda VNP23 en ≥65 años. Algunas CCAA disponen de otras estrategias alternativas de vacunación frente a neumococo.

Población de riesgo:

VNP23. Dosis de recuerdo al menos 5 años después de la dosis anteriormente administrada. Se vacunará a partir de los 65 años siembre que hayan transcurrido 5 o más años desde la dosis anterior

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

VNC13+VNP23, separadas 12 meses (al menos 8 semanas)

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

11- Gripe

Población de riesgo: una dosis anual en:

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