



VACUNACIÓN

DE LOS GRUPOS DE RIESGO
FRENTE AL VIRUS
DE LA **GRIPE**

DOCUMENTO DE CONSENSO 2012

de Sociedades Científicas Españolas,
Consejo General de Enfermería
y Grupo de Estudio de la Gripe.

Coordinación: R. Cisterna

Índice

I 1. Introducción a la gripe y la vacunación gripal	4
I 2. Objetivos del consenso	6
I 3. El virus de la gripe	8
A. Características del virus gripal	8
B. Transmisión del virus	8
C. La gripe como enfermedad	9
D. Los costes de la gripe	9
E. Incidencia de la gripe en España	9
I 4. La vacunación contra la gripe	10
A. La vacunación como principal medida de prevención	10
B. Eficacia y seguridad de la vacuna	12
C. Importancia de la vacunación en los grupos de riesgo	14
D. Vacunas disponibles en España	14
E. Efectos adversos	15
F. Precauciones y contraindicaciones	15
I 5. Colectivos de riesgo frente a la infección por el virus de la gripe	16
A. Mayores de 60 años	16
B. Enfermos crónicos	19
C. Entorno laboral	31
I 6. Cobertura vacunal contra la gripe en los principales grupos de riesgo	34
A. Mayores de 65 años	34
B. Pacientes cardíacos	34
C. Enfermos respiratorios	35
D. Diabéticos	35
E. Personas con obesidad mórbida	35
F. Pacientes renales	36
G. Enfermos hepáticos	36
H. Pacientes oncológicos	37
I. Embarazadas	37
I 7. Conclusiones y llamamiento de actuación	39
I 8. Firmantes del Consenso	40
I 9. Bibliografía	41

1. Introducción a la gripe y la vacunación gripal

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda causada por el virus gripal. Este microorganismo se caracteriza por su fácil transmisión de persona a persona, pero también por su elevada capacidad de mutación. Esta circunstancia obliga a que la vacuna deba actualizarse cada nueva temporada y administrarse anualmente.

Esta patología es bastante impredecible. La gravedad o intensidad con que se manifieste la gripe de un año para otro va a depender básicamente de dos factores: el tipo de virus que se transmita ese año y la cantidad de personas inmunes al virus gripal, bien por haber sufrido la infección, bien por inmunización previa. Las epidemias anuales están asociadas a una importante tasa de hospitalizaciones y de mortalidad.

A pesar de que la gripe pueda cursar de forma moderada, debe considerarse en determinados grupos o personas como un evento grave ya que, en algu-

nos casos, aparecen complicaciones que conllevan hospitalizaciones y, en ocasiones, la muerte. Estas complicaciones afectan con más frecuencia a las personas mayores y a las personas con dolencias crónicas u otras condiciones especiales. Por ello, la gripe está considerada una de las enfermedades contagiosas más significativas y habituales y una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en todos los Estados miembros de la Unión Europea. Sólo en Europa fallecen entre 40.000 y 220.000 personas cada año y en España las cifras están entre 1.500 y 4.000 defunciones anuales por causas relacionadas con la gripe.

La vacunación es el método más efectivo para prevenir la infección, las complicaciones de la gripe y la hospitalización, así como la mortalidad asociada. Aunque la vacunación es voluntaria, las autoridades sanitarias -tanto españolas como europeas- la recomiendan y,

en su caso, la financian especialmente en los siguientes grupos de población:

- Mayores de 60-65 años, especialmente aquellos que conviven en instituciones cerradas.
- Menores de 65 años que presentan una condición clínica especial y, por ello, tienen elevado riesgo de sufrir complicaciones derivadas de la gripe o esta les puede provocar una descompensación de su condición médica.
- Personas que pueden transmitir la gripe a aquellas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones.
- Mujeres embarazadas.
- Otros grupos.

La Organización Mundial de la Salud y la Comisión Europea han propuesto como

objetivo de salud para todos los países que se aseguren de que el 75% de la población de riesgo se vacuna anualmente contra la gripe. Un objetivo a conseguir para 2015. Además, con esta recomendación se considera que el aumento de los índices de vacunación de los grupos de riesgo también contribuirá a aumentar los índices de vacunación en general y, en consecuencia, incrementará el grado de inmunización de toda la comunidad.

Pero para suscitar estos cambios, debe darse un primer paso que consiste en informar del problema de la gripe estacional a todos los participantes del ámbito sanitario: los grupos de riesgo, los trabajadores de la atención sanitaria, los administradores y los responsables políticos, mediante campañas de sensibilización del público y de los profesionales o a través de otras iniciativas como puede ser este documento de consenso.

2. Objetivos del Consenso

El Grupo de Estudio de la Gripe, desde su composición multidisciplinaria con profesionales de distintos ámbitos de la medicina y la enfermería relacionados con la gripe, junto con las sociedades científicas y organizaciones profesionales firmantes del presente documento, creemos que es el momento de trabajar desde la unidad de estas sociedades y la administración sanitaria para desarrollar estrategias y actuaciones que hagan posible conseguir una cobertura vacunal contra la gripe estacional que cumpla con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), no sólo en el grupo de población mayor de 65 años, sino también en los diferentes grupos de riesgo menores de dicha edad, en los que se ha confirmado que existe una baja cobertura vacunal, y son pacientes de especialidades representadas en las diferentes sociedades científicas firmantes del consenso.

En 2003, la Asamblea Mundial de la Salud instó a los Estados miembros que contaban con políticas de vacunación antigripal a **aumentar la cobertura de la vacunación de todas las personas con riesgo alto** y a conseguir el objetivo de vacunar al menos al 50% de los mayores de 65 años para el año 2006 y al 75% para 2010, meta retrasada hasta 2015 por no haberse logrado entonces.

Por ello, **este consenso quiere resaltar la importancia de aumentar la concienciación pública sobre la gripe y sus complicaciones, así como los efectos beneficiosos de la vacunación antigripal.** No en vano, la gripe afecta anualmente al 5-15% de los adultos y al 20-30% de los niños y provoca entre 250.000 y 500.000 fallecimientos. Junto a este impacto en vidas humanas, la gripe supone también un importante problema de salud pública y acarrea un elevado coste económico y laboral.

En este contexto, **las vacunas continúan siendo la piedra angular de la prevención antigripal** al evitar la enfermedad, sus complicaciones y la pérdida de años de vida. De hecho, en los países industrializados como España, las vacunas antigripales ofrecen una protección de aproximadamente el 60-90% contra la enfermedad clínica en adultos sanos y reducen la mortalidad general entre el 39 y el 75% durante las temporadas de gripe.

Sin embargo, y a pesar de las evidencias, incluso en los países industrializados, **una gran proporción de la población con riesgo alto de enfermar gravemente no recibe la vacuna antigripal.**

Por ello, **este consenso tiene como objetivo principal llamar la atención sobre la necesidad de aumentar la cobertura vacunal en ciertos colectivos en los que el riesgo de complicaciones es elevado**, como las personas mayores, los enfermos crónicos (cardíacos, renales, respiratorios, hepáticos, oncológicos, diabéticos, etc.) y las personas con el sistema inmunitario deprimido.

■ La vacunación en estos grupos de riesgo es de vital importancia porque **el virus de la gripe no es sólo causa de enfermedad primaria, sino porque puede derivar en otras patologías o agravar enfermedades de base**, como la insuficiencia cardíaca congestiva, el asma o la diabetes. Por ello, en todas las personas con enfermedades crónicas preexistentes, incluso menores de 65 años, se recomienda especialmente la vacunación antigripal.

■ No obstante, y aunque existe cierta sensibilización sobre la importancia de la vacunación frente a la gripe entre las

personas que pertenecen a un grupo de riesgo, en España, **la vacunación antigripal en los grupos de riesgo menores de 65 años no se acerca en absoluto a las cifras deseables.** Por ejemplo, sólo se vacuna el 24,1% de los enfermos hepáticos, el 29,3% de los enfermos renales, el 31,5% de quienes sufren patologías respiratorias y el 47,8 % de los pacientes cardíacos.

■ El Grupo de Estudio de la Gripe y las sociedades científicas firmantes de este consenso **queremos que la recomendación a favor de la vacunación en los distintos grupos de riesgo se convierta en rutinaria** y que ningún paciente sufra complicaciones de su enfermedad o desarrolle otras patologías por no haber sido informado de su riesgo en caso de contraer gripe, ni haya sido inmunizado frente a ella.

Así, el presente consenso pretende **desarrollar unas pautas de actuación concretas en relación con la recomendación de la vacunación profiláctica frente a la gripe** en los diferentes grupos de riesgo basadas en la evidencia actual disponible.

Además, este documento busca **plasmear la necesidad de un esfuerzo de comunicación a médicos, enfermeras y pacientes** desde todos los niveles para **destacar la necesidad de lograr una mayor cobertura vacunal en aquellas personas que presentan una patología y/o condición de base que podría complicarse o verse afectada por la gripe.**

Dr. Ramón Cisterna

Coordinador del
Grupo de Estudio de la Gripe (GEG)

3. El virus de la gripe

A. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS GRIPAL

Existen tres tipos de virus de la gripe: A, B y C. Los tipos A y B son los responsables de la mayor parte de los casos en humanos.

Los virus de la gripe, especialmente los de tipo A, siempre presentan cambios en sus antígenos de superficie hemaglutinina y neuraminidasa (proteínas que tienen especial relevancia en la capacidad de infección del virus y frente a las que los seres humanos producimos anticuerpos protectores). Unas veces son variaciones antigénicas pequeñas (deriva antigénica o "drift"), que ocurren progresivamente entre una temporada gripal y la siguiente; y otras son variaciones antigénicas mayores (salto antigénico o "shift") menos frecuentes, dando lugar a la emergencia de un nuevo subtipo de virus gripal, muy distinto a los virus estacionales circulantes, lo que facilita la aparición de una pandemia, especialmente cuando la población tiene poca o ninguna inmunidad, frente a estos nuevos virus.

B. TRANSMISIÓN DEL VIRUS

Una de las principales características del virus de la gripe, además de su gran va-

riabilidad, es su elevada capacidad de transmisión de una persona a otra, presentándose generalmente de forma epidémica todos los años durante los meses de invierno y ocurriendo la mayor parte de los casos en un periodo de tiempo de unas 6-8 semanas. El momento de inicio de este periodo (generalmente desde noviembre hasta marzo), la extensión y la gravedad de cada epidemia de gripe estacional son variables entre un año y otro.

El virus se encuentra en las vías respiratorias y se puede transmitir desde 24 a 48 horas antes de que los síntomas comiencen, hasta aproximadamente 5 días después del inicio de la enfermedad, si bien los niños pueden ser contagiosos durante más tiempo: hasta diez días después.

La transmisión se produce de persona a persona a partir de microgotas y, con menor frecuencia, por aerosoles de secreción respiratoria y por objetos contaminados. Estas gotículas o aerosoles infectados que expulsa el paciente al toser pueden ser inspiradas por otras personas que quedan así expuestas al virus. También se puede propagar el virus a través de las manos infectadas.

C. LA GRIPE COMO ENFERMEDAD

La gripe es una enfermedad infecciosa aguda de las vías respiratorias causada fundamentalmente por los virus gripales A y B. Así, se caracteriza por la aparición súbita -tras un periodo de incubación corto (de 1 a 3 días)- de fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, mialgia y fatiga intensa. Otros síntomas frecuentes son tos seca, odinofagia y rinitis.

Para los pacientes sanos, la gripe comporta una afectación generalizada febril, pero autolimitada, con recuperación entre 2 y 7 días desde el inicio de los síntomas. No obstante, en personas con alto riesgo la gripe puede derivar en una enfermedad grave e incluso en la muerte.

Sin embargo, en aproximadamente el 25%-30% de infecciones por el virus de la gripe no aparecen síntomas, aunque las personas infectadas asintomáticas pueden también contagiar la infección y transmitir el virus de la gripe a otros.

La enfermedad puede también manifestarse o complicarse en forma de bronquitis, neumonía bacteriana secundaria y crisis de asma y crisis de EPOC, en niños, en otitis media e incluso Síndrome de Reye. Otras complicaciones incluyen alteraciones cardíacas, meningitis, encefalitis o meningoencefalitis.

D. LOS COSTES DE LA GRIPE

El impacto social y económico de la gripe es sustancialmente alto. Cada año, la gripe afecta a entre un 5% y un 15% de la población y en todo el mundo se estima que es la causa de unos 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave y unas 250.000 a 500.000 muertes. Es especialmente reseñable que en los países industrializados la mayoría de las

muertes asociadas a la gripe corresponden a mayores de 65 años.

Según estima el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), la gripe ocasiona hasta 40.000 muertes cada año en la Unión Europea, una demanda elevada de servicios de salud y un alto impacto sanitario y económico. Entre estos, un coste nada desdeñable es la prescripción innecesaria y contraproducente de antibióticos, probablemente en más del 20% de casos de gripe.

Además de estos costes directos, no hay que olvidar que los costes indirectos para la sociedad, como consecuencia de las horas de trabajo y productividad perdidas, son incluso mayores, estimándose en EE.UU. 87.000 millones de dólares/año. En España, se calcula que entre el 10 y el 14,8% de las incapacidades transitorias anuales se deben a la gripe.

E. INCIDENCIA DE LA GRIPE EN ESPAÑA

La proporción de población afectada durante las epidemias anuales oscila entre el 5% y 15% de la población general y puede ser superior al 50% en grupos de población cerrados como internados escolares, cuarteles, instituciones penitenciarias, psiquiátricos o residencias para mayores.

Las epidemias anuales de gripe pueden afectar gravemente a todos los grupos de edad, pero quienes corren mayor riesgo de sufrir complicaciones son los menores de 2 años, los mayores de 65, las embarazadas y las personas de todas las edades con determinadas afecciones, tales como inmunodepresión o enfermedades crónicas cardíacas, oncológicas, pulmonares, renales, hepáticas, sanguíneas o metabólicas.

4. La vacunación contra la gripe

A. LA VACUNACIÓN COMO PRINCIPAL MEDIDA DE PREVENCIÓN

Los antígenos de superficie son los que inducen en las personas infectadas anticuerpos protectores contra el virus de la gripe. Estos antígenos son las glicoproteínas de superficie, la hemaglutinina y la neuraminidasa, que tienen funciones relacionadas con la entrada del virus en la célula y su posterior liberación. El virus gripal evoluciona rápidamente, presentando variaciones antigénicas, sobre todo en la hemaglutinina, responsables de su presencia regular cada año y de la necesidad de una vacunación anual.

La vacunación frente a la gripe es el método más efectivo para prevenir la infección y las complicaciones de la gripe. Existen dos tipos de vacunas antigripales: las vacunas con virus inactivados y las vacunas con virus vivos atenuados, disponibles recientemente en España.

Las vacunas con virus inactivados son las más empleadas en Europa y España para la prevención de la gripe y pueden administrarse en cualquier persona a partir de los seis meses de edad. Proviene mayoritariamente de cultivos del virus gripal en embriones de pollo o en cultivos de células para, posteriormente, ser fragmentados, purificados e inactivados, o bien, en el caso de las vacunas adyuvadas, unirlos o combinarlos a distintas moléculas con capacidad de potenciar la respuesta inmune.

La administración de la vacuna por vía intramuscular o intradérmica provoca una buena respuesta de anticuerpos protectores a partir de las dos semanas, especialmente en los adultos jóvenes sanos, aunque es menor en los mayores y en los más pequeños, a los que frecuentemente, por la falta de experiencia a los antígenos virales, debe administrarse la vacuna en dos dosis. Los anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación o neutralizantes se correlacionan

inversamente con la frecuencia de enfermedad gripal en los vacunados.

Ha de administrarse de forma intramuscular, preferiblemente en la zona del deltoides, en los mayores de un año y en la región anterolateral del muslo en los niños entre los seis meses y el año de edad. En el caso de la vacuna Intanza® la administración es intradérmica, con un dispositivo especial diseñado para alcanzar exclusivamente la zona de la dermis, aplicándose en la zona del deltoides en mayores de 18 años.

El número de dosis en los adultos es de 1 dosis de 0,5 ml, conteniendo 15 mcg de cada una de las hemaglutininas de los tres virus gripales que componen la vacuna. En el caso de los niños desde 6 meses hasta 3 años, deben administrarse 1 o 2 dosis (si es la primera vez que se vacunan de gripe) de 0,25 ml, con un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis; en los niños entre los 3 y los 9 años, 1 o 2 dosis de 0,5 ml, y a partir de los 9 años, 1 dosis de 0,5 ml.

La vacuna inactivada antigripal puede ser utilizada concomitantemente con otras vacunas, pero administradas en lugares diferentes. Las vacunas deben ser almacenadas entre 2 y 8 °C, y nunca congeladas.

En el caso de las **vacunas con virus vivos atenuados**, la atenuación sigue distintas aproximaciones técnicas para eliminar el potencial patógeno y conservar la capacidad para infectar del virus gripal. Su administración es por vía nasal y, en general, presentan mayor inmunogenicidad en niños que en adultos, limitándose su administración en España a las personas con edad entre los 2 y los 18 años.

Otras estrategias vacunales se han puesto en práctica para aumentar la inmunogeni-

cidad de la vacuna gripal, especialmente en los mayores, como la administración de mayor cantidad de antígeno, la adición de adyuvantes o de sistemas de transporte distintos, como liposomas o virosomas, o incluso la utilización de la vía intradérmica como mecanismo de inmunización, logrando un perfil de inmunogenicidad elevado en el caso de los mayores y adultos, además de ahorro antigénico.

Debido a la naturaleza cambiante de los virus de la gripe, la OMS monitoriza constantemente la epidemiología de los virus circulantes en todo el mundo. Para que la vacunación anual sea más eficaz debe inmunizarse idealmente con una vacuna que actúe frente a las cepas más prevalentes en el momento (o aquellas que se consideran que van a predominar). Por ello, cada año (en torno al mes de febrero en el hemisferio norte) la OMS emite una recomendación sobre el tipo de cepas que deben utilizar los laboratorios para la fabricación de las vacunas de gripe que se van a emplear en la temporada siguiente.

Actualmente, las vacunas anuales frente a la gripe disponibles en España son trivalentes, conteniendo dos subtipos de virus de la gripe A y uno de la B, para obtener la mayor semejanza antigénica entre cepas vacunales y las posibles responsables de la gripe estacional, ya que la efectividad de la respuesta a la vacuna gripal depende básicamente de esa similitud.

La vacuna para la temporada 2012/13 está formada por tres antígenos procedentes de las siguientes cepas:

- Virus A/California/7/2009 (H1N1pdm).
- Virus A/Victoria/361/2011 (H3N2).

-
- Virus B/Wisconsin/1/2010 (Linaje Yamagata).

Mientras que el virus H1N1 es el mismo que el incluido el año pasado, los virus H3N2 y B de la vacuna son diferentes de los que se seleccionaron para el hemisferio norte para la temporada de gripe 2011-2012. La cepa A/Perth/16/2009 (H3N2) se sustituye por la cepa A/Victoria/361/2011, y el virus de la gripe B, cepa B/Brisbane/60/2008 (Linaje Victoria) se sustituye por la cepa B/Wisconsin/1/2010 (Linaje Yamagata).

La FDA aprobó en su momento la vacuna con cuatro antígenos que, además, incluiría otro antígeno procedente del virus B/Brisbane/60/2008 (Linaje Victoria).

B. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA

En los niños, la vacuna inactivada administrada a partir de los 6 meses de edad ha demostrado su eficacia en la reducción del 65% tanto de la enfermedad clínicamente diagnosticada como de la enfermedad confirmada por laboratorio.

En los adultos jóvenes sin riesgo de complicaciones, la vacunación con ambos tipos de vacunas genera una protección que permite reducir el riesgo de contraer la enfermedad gripal entre un 72% y un 85% en el caso de gripe confirmada por laboratorio. También se redujeron las visitas médicas en un 42%, los días de enfermedad en un 0,48% por persona vacunada y los días de trabajo perdidos, con 0,21 días recuperados por persona vacunada.

En las personas de 18 a 65 años con alto riesgo de complicaciones –aunque el nú-

mero de estudios es escaso– la vacuna representa un beneficio, ya que se estima en un 66% la reducción de enfermedad gripal, evitando un 26% de visitas a la consulta del médico.

En los mayores de 65 años, la eficacia frente a gripe fue de entre un 58 y un 47%, las hospitalizaciones se redujeron en un 33 y un 48% y la reducción de muerte en los vacunados era del 47 y del 68%. K. Nichols, en 2007, analizó datos de 18 cohortes de 713.872 personas mayores, encontrando que la vacunación estaba ligada a una reducción de hospitalizaciones por neumonía o gripe del 27% y una disminución del riesgo de muerte del 48%.

Algunos trabajos recogen la abundante información sobre la eficacia y efectividad de las vacunas en revisiones sistemáticas –tanto metaanálisis como estudios de especial relevancia– llamando la atención sobre algunas limitaciones de la eficacia por la posible heterogeneidad de los datos, por la calidad y por la dispersión en la definición del caso, que pueden influenciar los datos de esa revisión.

En cualquier caso, el impacto que tiene sobre la reducción de la hospitalización y la mortalidad justificaría el beneficio que ofrece la vacunación, a pesar de la falta de homogeneidad en los datos analizados.

La información contenida en los documentos de la ACIP del CDC y del NCIS de Canadá, del ECDC europeo y de los documentos del Ministerio de Sanidad en España recogen a partir de varios estudios cómo la vacuna es eficaz, con variables entre cada año, y con un mayor grado de eficacia en la protección de gripe confirmada por el laboratorio, que de la enfermedad clínicamente

diagnosticada pero sin confirmación virológica, y dependiendo especialmente del grado de semejanza entre las cepas vacunales y las responsables del proceso gripal.

Con un buen grado de semejanza entre cepas, la vacunación previene la gripe en, aproximadamente, un 70-90% de niños y adultos sanos vacunados, como recoge A. Fiore en 2009, siendo menor entre los mayores y los sujetos inmunocomprometidos, pero en cualquier caso la vacuna ofrece un beneficio adicional, especialmente, entre los más vulnerables.

En la embarazada, la vacunación antigripal proporciona altos niveles de protección, con la posibilidad añadida de la transferencia pasiva de madre a hijo.

La estimación de la efectividad de la vacuna antigripal requiere trabajos muy controlados que no siempre pueden diseñarse debido, entre otros factores, a la variabilidad del virus y a la variabilidad en la proporción de anticuerpos preexistentes en los distintos grupos poblacionales. Por tanto, debe exigirse mayor prudencia en la interpretación de los estudios tipo metaanálisis que incluyen trabajos a lo largo de una década u observacionales que utilizan resultados no específicos basados en la clínica que no tienen en cuenta diferencias en la situación funcional o condiciones de salud de los observados. Se precisan más estudios basados en la efectividad de la vacuna frente a marcadores objetivos, como la enfermedad gripal confirmada por el laboratorio, teniendo en cuenta el grado de correlación clínico-diagnóstica, ya que los basados solo en resultados clínicos pueden confundir la infección con otros virus respiratorios distintos al de la gripe, que hace que se desvirtúe la verdadera efectividad de la vacuna.

La vacuna gripal protege sólo frente a los virus gripales específicos de la vacuna y no frente a otros cuadros clínicos similares producidos por más de 200 virus respiratorios distintos, incluidos virus gripales emergentes, de origen animal o pandémicos. Los estudios que utilizan pruebas virológicas para confirmar el virus responsable de la enfermedad o infección gripal aportan más clara evidencia de la eficacia de la vacuna que los que utilizan parámetros de enfermedad clínica sin confirmación de laboratorio.

Las vacunas frente a la gripe son seguras y, en general, bien toleradas. En ningún caso pueden provocar la gripe puesto que su contenido son fragmentos del virus o virus desprovistos de su poder patógeno. El enrojecimiento en el punto de inyección es habitual en los adultos y dura uno o dos días. Pueden existir otras reacciones como fiebre, malestar o dolores musculares, más frecuentes en niños menores de 12 años o entre los que reciben por primera vez la vacuna gripal. Pueden ocurrir episodios graves, pero son excepcionales y algunos no han demostrado su total vinculación a la vacunación antigripal, como es el caso del síndrome de Guillain-Barré. Las contraindicaciones son: absolutas, para los que tengan alergias conocidas a las proteínas del huevo o a alguna vacunación gripal anterior y para los niños menores de 6 meses; y ocasionales, en caso de presentar una enfermedad aguda febril habría que posponer la vacuna hasta que remita. En el caso de vacunas vivas atenuadas se debe limitar su uso a los pacientes inmunocompetentes entre 2 y 18 años de edad.

C. RECOMENDACIONES ESENCIALES DE LA VACUNA

Tanto el ECDC como el Ministerio de Sanidad recomiendan la vacunación a aquellos

grupos más vulnerables o más expuestos a adquirir la infección gripal, estableciendo cuatro grupos:

1. Personas de más de 60 o 65 años, dependiendo de las comunidades autónomas.
2. Personas de menos de 60 o 65 años, incluidos los niños de más de 6 meses, con problemas médicos. La condición de embarazo estaría incluida en esta situación.
3. Personas que pueden transmitir la gripe a otras con especial riesgo de presentar complicaciones o alteraciones de su condición clínica; incluye los trabajadores sanitarios, cuidadores asistenciales y domiciliarios y convivientes familiares.
4. Otras personas que desempeñan servicios esenciales en la comunidad, viajeros internacionales y aquellos que por su trabajo tienen contacto con granjas de aves posiblemente infectadas por virus gripales.

D. VACUNAS DISPONIBLES EN ESPAÑA

Todas presentan la misma composición antigénica, adaptada a las recomendaciones de la OMS, pudiendo diferenciarse cuatro tipos de vacunas:

1. Vacunas inactivadas trivalentes fraccionadas o de subunidades.

- ▣ Fraccionadas: Gripovac®, Vacuna antigripal Pasteur®, Mutagrip® (Sanofi Pasteur MSD) y Fluarix® (GSK).
- ▣ Subunidades: Chiroflu® (Novartis) e Influvac® (Abbott).

2. Vacunas inactivadas trivalentes de subunidades modificadas.

- ▣ Con adyuvante MF59: Chiromas® (Novartis).

- ▣ Con antígenos vehiculados en virosomas: Inflexal V® (Crucell).

3. Vacunas inactivadas trivalentes fraccionadas, de administración por vía intradérmica: Intanza® (Sanofi Pasteur MSD), con presentaciones de 9 y 15 mcg.

4. Vacunas atenuadas de virus vivos, Fluenz (no comercializada en España), contiene virus desprovistos de su poder patógeno para administración intranasal con la misma composición antigénica que las vacunas inactivadas.

Los detalles completos de cada vacuna pueden obtenerse de la Agencia Europea, EMEA, o de la Agencia Española del Medicamento, AEMPS (www.aemps.gob.es).

Cada una de las vacunas del primer grupo comparte muchas de las características en cuanto a administración, indicaciones, perfil de seguridad, etc. Todas estas vacunas están indicadas para ser administradas por vía intramuscular en niños a partir de 6 meses de edad y adultos, y vienen listas para su uso en jeringas precargadas.

Algunos matices diferenciales surgen en las vacunas del grupo 2 y del grupo 3, cuyo diseño obedece a favorecer una mayor inmunogenicidad de la administración vacunal. Mientras Chiromas® lo consigue con un adyuvante, el MF59, indicada para personas de más de 65 años, Inflexal V® vehicula la subunidad antigénica en virosomas, que son presentados al sistema inmune de una manera más eficiente.

En el caso de Intanza® la administración es intradérmica, con dos presentaciones:

una, de 15 mcg, de aplicación especialmente en mayores (a partir de los 60 años), buscando aumentar la eficacia de la vacunación a expensas de la capacidad de las células dendríticas para potenciar la respuesta inmune; y otra, con 9 mcg de cada uno de los tres virus gripales (indicada en personas entre 18 y 59 años de edad), buscando, con la misma eficacia, ahorro de antígeno.

E. EFECTOS ADVERSOS

- Efectos secundarios locales: son frecuentes (30%) y poco importantes. Dolor, calor o induración local.
- Efectos generales: a las 6-12 horas de la administración. Fiebre, mialgias o malestar general (más frecuentemente en niños, especialmente si se utiliza vacuna de virus enteros).
- Como en todos los casos de toma de medicamentos y vacunas, hay una remota posibilidad de que aparezca una reacción de hipersensibilidad, que es inmediata a la administración de la vacuna y está relacionada con la alergia previa de la persona vacunada a la proteína del huevo o a alguno de los antibióticos utilizados en la fabricación. Por ello, el conocimiento de dicha alergia es contraindicación de la vacunación y ha de descartarse en el cuestionario previo.
- Otras contraindicaciones son similares a las generales del resto de vacunas: enfermedad aguda infecciosa, nefropatía aguda, etc.

F. PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

- Existe un grupo de personas que deben

consultar a un médico antes de recibir la vacuna antigripal:

- ▣ Personas con alergia al huevo. Pueden inmunizarse si se considera que el riesgo de reacción alérgica es pequeño. De todas formas, se aconseja observación durante los 30 minutos siguientes a la administración. Si se considera de alto riesgo de reacción alérgica se deben escalar las dosis, primero administrando el 10% de la dosis y tras 30 minutos de observación, el 90% restante, con un nuevo período de observación de otros 30 minutos.
 - ▣ Personas con fiebre o enfermedades que sean más importantes que un simple catarro.
 - ▣ Mujeres embarazadas o con un posible embarazo.
- No debe administrarse a:
- ▣ Personas que hayan tenido una reacción moderada o severa después de la administración de la vacuna.
 - ▣ Personas que hayan sufrido alguna vez parálisis debido al síndrome de Guillain-Barre, al menos en las 8 semanas siguientes a la administración de la vacuna de la gripe.
 - ▣ Los pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia, incluidos aquellos con fiebre neutropénica, hasta la recuperación del recuento de neutrófilos. De manera global, se desaconseja la vacuna en cualquier caso de recuento leucocitario inferior a $1.000/\text{mm}^3$.

5. Colectivos de riesgo frente a la infección por el virus de la gripe

A. MAYORES DE 60 AÑOS

La gripe continúa siendo, a pesar de los avances médicos y tecnológicos, una de las causas más importantes de morbi-mortalidad en personas mayores, relacionándose con la senescencia inmune celular y humoral, existencia de patología oculta no conocida y también con la naturaleza cambiante del virus gripal.

Desde el punto de vista epidemiológico, la gripe puede afectar de forma distinta dependiendo de la edad, de patología crónica subyacente o de factores relacionados con una marcada disminución de la competencia inmunológica en obesos, embarazadas, neutropénicos, etc.

En el caso de los mayores de 60-65 años, la gripe estacional provoca, directa o indirectamente, un aumento del riesgo de complicaciones, déficits funcionales o muertes de forma exponencial,

con hospitalizaciones muy frecuentes y prolongadas, especialmente si sufre de algún proceso crónico, situación frecuente en estos rangos de edad, como ocurre en los internos en residencias de mayores, por su multimorbilidad y por la continua y exagerada exposición al virus gripal en la época estacional a través de otros pacientes y de los propios cuidadores, que vehiculan el virus si no están protegidos mediante la oportuna vacunación. Por otra parte, la vulnerabilidad puede acentuarse en los mayores por su fragilidad y déficit nutricional.

Los mayores presentan un riesgo elevado de contraer gripe que puede ocasionar graves consecuencias. En 2010, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), en los hospitales españoles se produjeron más de medio millón de ingresos relacionados con enfermedades del aparato respiratorio, de los que el 54% correspondieron a personas mayores de 65 años. En el caso de gripe y

neumonía los mayores de 65 años representan hasta el 63%.

Los ingresos hospitalarios relacionados con gripe y neumonía en pacientes mayores de 65 años son más frecuentes y de mayor duración. Las estancias originadas por gripe y neumonía se incrementan conforme avanza la edad, siendo en todo caso superior cuando se comparan con el total de enfermedades del aparato respiratorio: 9,51 días vs 8,84 en los mayores de 65 años y 7,52 vs 4,97 en el grupo etario de 18 a 64 años.

Desde el punto de vista patogénico, la infección gripal puede ser diferente a la de personas más jóvenes, ya que son menos sintomáticos y la fiebre se presenta en menos ocasiones. Por ello, los mayores diseminan el virus durante más tiempo, ya que la fiebre constituye un método eficaz para controlar y eliminar el virus.

También es diferente la respuesta inmune asociada a la infección gripal, ya que el proceso fisiológico de la inmunosenescencia impide ejercer al sistema inmune con todo su potencial y esto se refleja tanto en la inmunidad innata deficitaria en el caso de la expresión de receptores *Toll-like* en las células presentadoras de antígenos y de células dendríticas, como en la disminución en la producción de interferón y citoquinas proinflamatorias, con un perfil menos inflamatorio, lo que explicaría la pobreza sintomática inicial en estos pacientes y la necesidad, en el caso de las vacunas, de un mayor estímulo antigénico en este grupo de población.

La producción de una respuesta humoral y celular efectiva va disminuyendo con

la edad, decreciendo la cantidad total de anticuerpos, lo que explicaría la diferente actitud frente a la gripe, así como la efectividad vacunal.

Clínicamente existe un mayor riesgo de complicaciones, bien por afectación pulmonar en forma de neumonías primarias virales (formas muy graves que se observan sobre todo en pandemias y en personas más jóvenes) o de neumonías secundarias por sobreinfección bacteriana, muy frecuentes en los mayores, caracterizándose como una enfermedad bifásica, de presentación atípica y menos febril, que aparece tras una aparente mejoría del cuadro gripal, con afectación del estado mental. Los patógenos más frecuentemente implicados en este tipo de complicaciones son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*.

Asimismo, se pueden presentar otros tipos de complicaciones que obedecen, sobre todo, bien a una exacerbación de su proceso crónico o a una desestabilización de la enfermedad controlada, como ocurre en el caso de las complicaciones cardiovasculares con un incremento, no siempre reconocido, de los episodios de enfermedad coronaria o cerebral. Otras complicaciones como miositis, encefalitis o rhabdomiolisis son poco frecuentes.

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL VIRUS

La vacunación es la mayor estrategia para prevenir la gripe, siendo recomendada en nuestro país en sujetos de más de 60/65 años, aunque otras instituciones la recomiendan a partir de los 50 años, así como a los cuidadores de estos.

La eficacia vacunal en este grupo es muy variable, dependiendo de varios factores, como el estado de salud, la edad, la identidad entre la cepa vacunal y la cepa gripal, el número de vacunaciones previas, etc. describiendo para adultos sanos una eficacia de reducción de gripe confirmada por laboratorio de un 50% comparada con placebo, mientras que en los mayores de 70 años, la efectividad fue inferior al 27%.

En el caso de los residentes en instituciones para mayores la eficacia de la vacuna frente a la muerte por gripe, según SAGE 2012, puede variar entre el 27 y el 70% y las complicaciones graves entre el 20 y el 50%. Dos metaanálisis, uno de ellos ya comentado anteriormente (K. Nichols), mostraron una eficacia entre el 58 y el 47%, reduciendo las hospitalizaciones entre el 33 y el 48%, siendo la disminución de muerte en los vacunados del 47 al 68%.

Parece que la actitud vacunal repetida puede tener influencia sobre la eficacia de la vacuna, describiéndose casos de mayor protección entre aquellos que se han vacunado en repetidas ocasiones que entre aquellos que lo hacen por primera vez.

Puede decirse, en general, que los mayores con un sistema inmune más debilitado tras la vacunación frente a la gripe alcanzan menor protección que los más jóvenes, probablemente porque las vacunas que habitualmente se utilizan son menos inmunógenas y, por tanto, menos eficaces en los mayores, aunque la vacunación sigue siendo el instrumento más eficaz para la prevención de los efectos de la infección gripal.

Por eso, se deben encontrar mejores vacunas y mejores estrategias para conseguir mayor eficacia en este grupo, como puede ser la utilización de vacunas con mayor inmunogenicidad, a base de dosis de vacuna triple inactivada, vacunas adyuvadas, virosomales que aumentan la respuesta inmune o una estrategia alternativa a la vía de administración, utilizando la vía intradérmica, que proporciona asimismo una mayor inmunogenicidad. Las vacunas atenuadas de virus gripal no están indicadas en este grupo de población.

Estrategias adicionales también podrían aumentar la eficacia vacunal, como vacunar a niños y adolescentes, que responden muy bien a la vacunación para, probablemente, reducir la circulación del virus y la carga gripal en la comunidad. Una cobertura del 20% entre niños de seis meses a 18 años podría reducir el total de casos complicados de gripe y muerte al menos al 50%. Vacunando al entorno del mayor se reduce considerablemente la posibilidad de episodios de gripe. Asimismo, sería de interés comprobar el efecto de vacunación repetida sobre la eficacia de la vacunación.

COBERTURAS VACUNALES EN LOS MAYORES DE 60 AÑOS

Analizando las últimas tres temporadas de gripe estacional observamos que, durante la pandemia gripal, la cobertura vacunal en gripe fue del 64% en los mayores de 65 años, descendiendo al 57% en este mismo grupo en la temporada siguiente 2010/2011, alcanzando –según estimaciones del Gripómetro– una cifra del 67% en la última temporada gripal 2011/2012, con lo que parece que se han recuperado las coberturas vacunales en los mayores. Sin

embargo, todavía están lejos de lo recomendado por la OMS para 2015, como es alcanzar la tasa del 75% de personas mayores de 65 años vacunadas frente a la gripe.

En definitiva, las personas mayores tienen un elevado riesgo de padecer una enfermedad grave, caso de que se infecten por el virus gripal, siendo la gripe un importante contribuyente a la aparición de complicaciones, aumento de las hospitalizaciones y mortalidad en los mayores que sufren esta infección. Las vacunas continúan siendo herramientas útiles en la reducción de la morbimortalidad por gripe en este grupo de edad, aunque su efectividad disminuye conforme se avanza en edad, buscando por ello alternativas a la vacunación con vacunas más inmunógenas.

Por otra parte, sería importante encontrar los puntos clínicos adecuados que permiten documentar la morbimortalidad por virus gripal en los mayores, identificando las infecciones por este virus, lo que puede ser difícil debido al amplio espectro clínico de esta enfermedad en los mayores.

B. ENFERMOS CRÓNICOS

VACUNACIÓN FRENTE A LA GRIPE EN ENFERMOS CRÓNICOS

Si bien la vacuna puede indicarse a cualquier persona mayor de 6 meses de edad

que no tenga contraindicación específica, la mayor parte de los países que tienen programas de inmunización frente a la gripe establecen prioridades de vacunación específicas en grupos que incluyen la población mayor o determinados grupos considerados de más riesgo en base a dos posibles criterios:

- Que exista un incremento de la frecuencia y/o gravedad de la gripe y sus complicaciones.
- Que la gripe pueda afectar negativamente a la situación basal de los pacientes incluidos en tal grupo.

También es frecuente la recomendación de la vacunación en otros grupos en los que, si bien la gripe no es más grave que en la población general, se consideran clave en la transmisión de la enfermedad a grupos de mayor riesgo (p.e. trabajadores sanitarios, convivientes con pacientes de riesgo) o bien desarrollan servicios esenciales para la comunidad difícilmente sustituibles en el caso de un brote de gripe (p.e. bomberos, fuerzas armadas, etc.).

Todas estas situaciones de especial recomendación de la vacuna de gripe están recogidas en los diferentes programas de vacunación financiados en España, y se pueden resumir en la siguiente tabla:

Grupos de vacunación frente a la gripe incluidos en los programas de vacunación en España (financiación pública)
Personas mayores de 60-65 años.
<p>Personas de cualquier edad que presentan una condición clínica especial con alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe o en las que el padecer la enfermedad pueda provocar una descompensación de su condición médica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades crónicas cardiovasculares o pulmonares, incluyendo: displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma. • Enfermedades metabólicas crónicas, incluyendo diabetes <i>mellitus</i> y obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o superior a 40). • Inmunosupresión, incluida la originada por la infección por VIH por fármacos o en los receptores de trasplantes. • Enfermedad renal crónica. • Enfermedad hepática crónica. • Hemoglobinopatías y anemias. • Asplenia. • Enfermedades neuromusculares graves. • Enfermedades que conllevan disfunción cognitiva: síndrome de Down, demencias y otras. En este grupo se hará un especial énfasis en aquellas personas que precisen seguimiento médico periódico o que hayan sido hospitalizadas en el año precedente. • Niños/as y adolescentes, de 6 meses a 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye tras la gripe. • Mujeres embarazadas.
Personas que pueden transmitir la gripe a aquellas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones (p.e trabajadores sanitarios, convivientes con pacientes de riesgo).
Trabajadores de servicios públicos esenciales.

BASES PARA LA RECOMENDACIÓN DE VACUNACIÓN FRENTE A LA GRIPE EN LAS PERSONAS CON ENFERMEDADES CRÓNICAS ASOCIADAS A UN MAYOR RIESGO

Como se ha comentado anteriormente, las personas con enfermedades crónicas serían indicaciones prioritarias de vacunación al considerar que pueda existir un incremento en la frecuencia y/o gravedad de la gripe y de sus complicaciones, incluyendo el posible impacto negativo de la gripe en la situación basal del paciente crónico.

Esto incluye un grupo variado de pacientes como se refleja en las indicaciones financiadas en España (ver tabla anterior). Siendo todas esas situaciones claras indicaciones para la vacunación antigripal, centraremos nuestro análisis en aquellas patologías más prevalentes, donde existe mayor literatura científica disponible, como son las enfermedades respiratorias crónicas, la diabetes *mellitus* y las enfermedades cardiovasculares crónicas.

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS CRÓNICAS

Las enfermedades relacionadas con el aparato respiratorio en su conjunto constituyen una causa frecuente de morbi-mortalidad en el mundo y en España.

Según datos del INE se producen anualmente cerca de medio millón de ingresos hospitalarios por enfermedades del aparato respiratorio, gran parte de los cuales corresponden a agudizaciones de una enfermedad respiratoria crónica preexistente como la EPOC o el asma. Estos ingresos corresponden a aproximadamente un 11% de todas las hospitalizaciones.

Está generalmente aceptado que la mayoría de las exacerbaciones de la EPOC están causadas por infecciones respiratorias, si bien se postulan otros factores (i.e factores ambientales). Diversos estudios encuentran una frecuencia de infecciones víricas en los episodios de agudización de EPOC del 39-56%, aso-

ciándose estas infecciones víricas a los cuadros clínicos más severos (Hutchinson et al).

Asimismo, uno de los factores desencadenantes del asma son las infecciones respiratorias, junto a otros como los facto-

res químicos (tabaco, polución), alérgenos, estrés y ejercicio. En la tabla 1 se resumen los numerosos estudios que muestran que la gripe es más frecuente y tiene un mayor número de complicaciones en los pacientes con afecciones respiratorias crónicas como la EPOC y el asma:

TABLA 1. GRIPE Y ENFERMEDAD RESPIRATORIA CRÓNICA

Autor /Lugar	Pacientes incluidos	Diseño	Variable evaluada	Resultados
Neuzil, 1999 EE.UU.	Mujeres de 15-64 años con o sin patología crónica incluidas en el programa Medicaid de Tennessee de 1974 a 1993 (n=20.708.544 personas-mes de seguimiento, 7.8 % con enfermedad respiratoria crónica).	Retrospectivo	Riesgo atribuible a gripe en hospitalizaciones por episodios cardiorrespiratorios y muertes por neumonía en mujeres con enfermedad respiratoria crónica	Riesgo atribuible a gripe 25.1 (IC 95%, 18.6-31.5)
Meier, 2000 Reino Unido	Pacientes de cualquier edad con diagnóstico de gripe o síntomas similares a gripe de 1991 a 1996 (n=141.293) El 9,1% tenían enfermedades crónicas pulmonares (EPOC o asma).	Estudio retrospectivo, utilizando la base de datos GPRD (General Practice Research Database)	Incidencia de gripe Complicaciones	La prevalencia de enfermedades respiratorias (asma, EPOC) fue mayor en casos de gripe que en controles apareados (OR, 1.65; IC 95%, 1.60-1.70). Se observa un riesgo relativo ajustado de complicaciones gripales en los pacientes con asma/EPOC respecto al grupo de referencia (O.R: 1.89; IC 95% 1.8-1.9)
Sessa, 2001 Italia	Pacientes > 10 años de edad (media 40) vistos en 202 consultas de Atención Primaria por síntomas similares a gripe o gripe clínica desde dic-98 a mar-99 (20% con al menos un factor de riesgo) (n=197.437 visitas y 6.057 gripes clínicas).	Estudio prospectivo utilizando una red de Atención Primaria	Incidencia de complicaciones	Expuestos (pacientes con EPOC y asma) 68,4%; No expuestos 32,1% (p<0.001)
Van Kerdhove, 2011 19 países	Datos recogidos a partir de ~70.000 pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado por H1N1-2009 (n=9.700 pacientes en UVI y 2.500 muertes reportadas entre abril 2009 y enero 2010).	Estudio retrospectivo	% de pacientes con afecciones respiratorias crónicas, excepto asma % de pacientes con asma	Hospitalizados: 10,3% UVI: 17,2% Muertes: 20,4% Hospitalizados: 17% UVI: 9,8% Muertes: 5,3%

Existen múltiples estudios que demuestran que la vacuna de gripe es efectiva en pacientes con enfermedades crónicas del aparato respiratorio y estos efectos son aún mayores cuan-

do se administra a personas mayores. En la tabla 2 se resumen distintos estudios que han evaluado la eficacia o efectividad de la vacunación frente a gripe en este tipo de pacientes:

TABLA 2. VACUNACIÓN GRIPAL EN ENFERMOS RESPIRATORIOS

Autor / Lugar	Pacientes incluidos	Diseño	Variable evaluada	Resultados
Nichol KL, 1999 EE.UU.	Pacientes ≥ 65 años de una organización de seguro médico con diagnóstico previo de enfermedad pulmonar crónica, seguidos durante tres temporadas de gripe desde nov-1993 a mar-1996. (n=1.898) Tasa de cobertura de vacunación: 72%, 74% y 75% para las tres temporadas evaluadas	Estudio de cohortes retrospectivo	Hospitalizaciones por neumonía o gripe Muertes	Riesgo relativo ajustado R.R.: 0.48 [0.28 a 0.82] (p=0.008) Efectividad de la vacuna de gripe: 52% Efectividad vacuna de gripe + neumococo: 63% Odds ratio ajustada OR:0.3 [0.21 a 0.43] (p<0.001) Efectividad de la vacuna de gripe: 70% Efectividad vacuna de gripe + neumococo: 81% [68-88]
Wongsurakiat, 2004 Tailandia	Pacientes con EPOC estratificados en base al volumen espiratorio forzado (FEV) como EPOC leve, moderada o grave. (n=125, edad media: 67,6 años) n=62 recibieron vacuna de gripe trivalente fraccionada n=63 recibieron placebo	Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Incidencia de enfermedad aguda respiratoria relacionada con la gripe: 28,1 por 100 personas-año en el grupo placebo y 6,8 por 100 personas-año en el grupo vacuna	Riesgo relativo R.R.: 0.24 (p=0.005) Efectividad vacunal: 76%
Menon, 2008 India	Adultos con EPOC estratificados en base a su FEV en consultas (n=87, edad media: 64,8) Seguimiento de 2 años. Todos los pacientes fueron vacunados con vacuna de gripe fraccionada	Estudio prospectivo-retrospectivo	Incidencia de enfermedad respiratoria aguda y exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica	28,6 por 100 personas-año antes de la vacunación comparado con 9,8 por 100 personas-año tras la vacunación RR:0.33 (p=0.005) Efectividad vacunal: - En pacientes con EPOC leve: 60% - En pacientes con EPOC moderada: 60% - En pacientes con EPOC grave: 75%
Sumitani, 2008 Japón	Adultos con enfermedad respiratoria crónica vacunados con vacuna de gripe cada año y vacuna frente a neumococo entre oct-2002 y ene-2003 (n=105/98, edad media:74)	Estudio retrospectivo	Número de infecciones respiratorias en los dos años tras la intervención respecto a los dos años previos Número de hospitalizaciones en los dos años tras la intervención respecto a los dos años previos	3.16 vs 1.95 infecciones tras vacunación frente a gripe y neumococo (p=0.0004) 0.79 vs 0.43 hospitalizaciones (p=0.001) tras la vacunación frente a gripe y neumococo

PACIENTES DIABÉTICOS

La diabetes es una enfermedad muy prevalente. En Europa hay aproximadamente 6,5 millones de adultos entre 15 y 65 años con diabetes (Fleming DM et al, 2006; Valdez R et al, 1999). En España los datos actuales sitúan la prevalencia de la enfermedad en el 13,8% de la población, casi la mitad de los cuales des-

conoce que sufre la enfermedad (Soriguer et al 2012).

La infección por virus influenza en una persona con diabetes de tipo 1 o 2 puede suponer una mayor dificultad para mantener el régimen dietético y farmacológico adecuado y necesario para mantener la glucemia en niveles adecuados (CDC, 2012).

En los pacientes diabéticos se puede hablar de un círculo vicioso en el que la hiperglucemia debilita las funciones inmunes, aumentando la susceptibilidad a infecciones, que a su vez pueden incrementar la glucemia. (Butler SO et al, 2005). Algunos estudios evidencian que la tasa de letalidad de la gripe es un 5-15% mayor en los pacientes con diabetes. En un estudio en EE.UU. que evaluaba la

mortalidad en adultos mayores de 40 años, se concluyó que la gripe era el principal determinante causante del incremento de mortalidad invernal de los pacientes diabéticos. (Reichert et al, 2004)

En la tabla 3 se resumen varios estudios epidemiológicos que evalúan el riesgo de gripe y sus complicaciones en pacientes diabéticos:

TABLA 3. GRIPE Y DIABETES

Autor / Lugar	Pacientes incluidos	Diseño	Variable evaluada	Resultados
Bouter, 1991 Holanda	Pacientes hospitalizados en temporadas de gripe 1976-1979	Retrospectivo. Registros hospitalarios	Hospitalizaciones Fallecimientos	Riesgo relativo (R.R): 5.7 a 6.2 (1976-78) R.R: 30.9 a 91.8 (1977-78)
Valdez, 1999 EE.UU.	Muestra de pacientes >25 años fallecidos por gripe o neumonía en 1986 (n=14.196)	Estudio retrospectivo. Encuesta nacional de mortalidad	Muertes relacionadas con neumonía y gripe	R.R: 3.7 (IC95% 2.1- 6.6) en pacientes diabéticos respecto a no diabéticos
Wong, 2009 China	Pacientes dados de alta en 1996-2000 en Hong-Kong	Estudio retrospectivo con datos de altas hospitalarias	Hospitalizaciones	Asociación entre gripe y hospitalizaciones por diabetes (p< 0.01). Las tasas de hospitalización por gripe y diabetes fueron de 6,6, 23,9 y 53,3 / 100.000 habitantes en grupos de edad 40-64, 65-74 y >75 años respectivamente
Meier, 2009 Reino Unido	Pacientes de cualquier edad con diagnóstico de gripe o síntomas similares a gripe de 1991 a 1996 (n=141.293) El 1,3% tenía diabetes	Estudio retrospectivo utilizando la base de datos GPRD (General Practice Research Database)	Incidencia de gripe Complicaciones	Prevalencia de diabetes es mayor en casos de gripe que en controles apareados (OR, 1.11; IC95%, 1.04-1.18). La asociación entre diabetes y complicaciones de gripe es menor (O.R: 1.09; IC95% 0.93-1.28)
Allard, 2010 Canadá	Pacientes hospitalizados con gripe A/H1N1-2009 (n=239)	Prospectivo observacional	Hospitalizaciones Ingreso en UCI	La diabetes triplicó el riesgo de hospitalización (Ratio de prevalencia 3.1; IC95% 2-4.7) En hospitalizados, la diabetes cuadruplicó, la tasa de ingresos en UCI (Ratio de prevalencia 4.1; IC95% 1.29-14.3)
Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2011	Casos graves hospitalizados por gripe (n=1.617) reportados en la RNVE entre las semanas 40 de 2010 y 20 de 2011	Prospectivo observacional	Casos graves hospitalizados Casos críticos/fallecidos	La diabetes es uno de los factores de riesgo más prevalentes (17%) entre los casos hospitalizados. Se encuentra una asociación con los casos críticos/fallecidos con una prevalencia del 21,7% ; O.R 1,72 (1,29 – 2,23)

Existen múltiples estudios que demuestran que la vacuna de gripe es efectiva en pacientes diabéticos, incluso reduciendo complicaciones, hospitalizaciones y muertes.

En la tabla 4 se resumen distintos estudios que han evaluado la eficacia o efectividad de la vacunación frente a gripe en este tipo de pacientes:

TABLA 4. VACUNACIÓN GRIPAL EN PACIENTES DIABÉTICOS

Autor / Lugar	Pacientes incluidos	Diseño	Variable evaluada	Resultados
Colquhoun, 1997 Inglaterra	Pacientes con diabetes (n=37 casos / n=77 controles) hospitalizados durante las epidemias de gripe de las temporadas 1989/90 y 1993.	Estudio de casos y controles	Hospitalizaciones por neumonía, bronquitis, gripe y diabetes	Vacunación de casos/ controles (8% vs 31%). Efectividad vacunal ajustada: 79% (IC95% 19-95)
Schade, 2000 EE.UU.	Pacientes ≥ 65 años con diabetes dados de alta del hospital durante dos temporadas de gripe (1996-97 y 1997-98) n=26.443 (1996-97) / 23.839 (1997-98)	Estudio retrospectivo empleando la base de datos de Medicare	Odds ratio ajustada para muertes en el grupo vacunado (respecto al no vacunado): - Temporada 1996-97 - Temporada 1997-98	0.64 (95%CI: 0.56-0.72) Efectividad vacunal 36% 0.60 (95%CI: 0.53-0.69) Efectividad vacunal: 40% Los asegurados de Medicare sin registro de haber recibido la vacuna antigripal tuvieron un riesgo de muerte 1,7 veces mayor durante la temporada siguiente de gripe
Looijmans van den Akker, 2006 Holanda	Cohorte de pacientes de Atención Primaria (n=75.235) de cualquier edad, candidatos a vacunación antigripal durante la epidemia de H3N2 en la temporada 1999-2000. De entre ellos, 9.238 tenían un diagnóstico de diabetes. El 44% tenían entre 18-64 años y el 56% tenían ≥ 65 años n=192 casos (131 hospitalizaciones/61 muertes) y 1.561 controles	Casos y controles prospectivo	Reducción de complicaciones Reducción hospitalizaciones Reducción de muertes	Efectividad vacunal ajustada: 56% (95% CI:36-70) 54% (95% CI:26-71) 58% (95% CI:13-80)
Rodríguez-Blanco et al., 2012 España	Estudio cohortes de 2.650 diabéticos mayores de 65 años vacunados anualmente, seguidos desde enero 2002 hasta abril 2005	Prospectivo cohortes	Reducción de muerte invernal atribuible a gripe ajustada según modelo multivariático	13,5 / 100.000 personas - semana en periodo de infección gripal

En base a todos estos argumentos la Asociación de Diabetes Americana (American Diabetes Association 2012) viene recomendando en sus guías anuales de práctica clínica la vacunación anual frente al virus de la gripe de todos los diabéticos mayores de 6 meses.

PERSONAS CON OBESIDAD MÓRBIDA

La obesidad es la gran epidemia del siglo XXI y se está configurando como la

principal causa evitable de muerte por encima del tabaquismo. En nuestro país la prevalencia global de obesidad, según los últimos datos del Estudio Enrica, se sitúa en el 22,9% (Gutiérrez-Fisac et al, 2012) siendo la de obesidad mórbida del 1,2 %.

La susceptibilidad de los obesos al virus de la gripe se pudo observar durante la pandemia por H1N1 de 2009, el Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS), emi-

tió dos informes en donde se describieron y analizaron las características epidemiológicas de los casos que requirieron ingreso hospitalario y las de aquellos que fallecieron. En dichos informes se observó que la proporción de obesos mórbidos ingresados (19%) aumentaba a un 26,5% cuando se trataba de enfermos más graves que hay que atender en unidades de vigilancia intensiva y volvía a aumentar, aun más (42,6%), en los casos que finalmente fallecieron. Probablemente estas diferencias no fueran significativas porque la muestra era pequeña, pero es innegable que sugieren claramente que la obesidad mórbida, en comparación a otros factores de riesgo, se asociaba a una peor evolución de la enfermedad.

Por otra parte, junto al informe español se publicaron dos estudios en 2009 procedentes de otros países. El primero de ellos era un trabajo con datos procedentes de Nueva Zelanda y Australia en el que se describen las características de los afectados por el virus H1N1 que requirieron ingreso en una unidad intensiva (722 pacientes). En este caso el 28,6 % eran pacientes con un IMC \geq 35, cuando la prevalencia de este tipo de obesos en dichas áreas es del 5,3%. El segundo era un estudio epidemiológico realizado en EE.UU. sobre pacientes hospitalizados por Gripe A: 272 casos (Jain et al, 2009). En este trabajo, aunque la prevalencia de obesidad en general entre los hospitalizados por Gripe A no difería de la que se encuentra en la población general (29% vs 27%), la prevalencia de obesidad mórbida era claramente superior (26% vs 5%). Nuevamente se observaba, como en el informe de nuestro país, que la mayoría de los obesos (un 81%) presentaba otros factores de riesgo añadidos.

Un estudio posterior, con los datos ya completos de las características de la infección

en nuestro país (González-Candelas et al, 2012) confirma los datos iniciales y establece como principal factor de riesgo para requerir hospitalización por infección por H1N1 la obesidad mórbida con una Odds Ratio (OR) de 14.27 (IC: 1.67–91.7).

Como señalan Kwong et al (2011), hay datos epidemiológicos que apoyan la mayor susceptibilidad y/o peor evolución de los obesos (fundamentalmente mórbidos) frente a las infecciones gripales, que recomiendan que los obesos severos deben ser incluidos en los programas de prevención de la gripe o en los grupos en los que considerar tratamientos antivirales. Sin embargo, hay escasos datos sobre la eficacia de medidas profilácticas como la vacunación, en la que hay que tener en cuenta la disminución de la capacidad del sistema inmune del obeso para responder adecuadamente a estímulos antigénicos (Miner et al, 2012). Existen trabajos que apuntan a una falta de eficacia de la vacuna antigripal en la obesidad tanto en humanos (Sheridan et al, 2011) como en modelos animales (Kim et al, 2012), mientras que otros no observan diferencias frente a la población no obesa. (Talbot et al. 2012). De cualquier forma, países como EE.UU. han incluido la obesidad mórbida en la lista de condiciones que incrementan el riesgo de complicaciones tras presentar una infección gripal, incluyendo hospitalización y muerte, y para la que se recomienda tratamiento empírico antiviral durante la infección (Fiore et al, 2010, 2011). Parece por tanto razonable, aun en ausencia de estudios que demuestren su eficacia, recomendar de forma empírica la profilaxis de la gripe en la obesidad mórbida tratando, además, de mejorar la estimulación del sistema inmunológico en estos pacientes con estrategias que potencian la eficacia de la vacunación.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR CRÓNICA

La gripe puede empeorar la situación clínica de una enfermedad coronaria como consecuencia de una neumonía vírica o bien secundariamente bacteriana (Douglas R, 1975). Los datos epidemiológicos indican que los riesgos de complicaciones, hospitalizaciones y muertes por virus de la gripe son más altos.

El mecanismo por el que el virus de la gripe puede ser el origen de eventos cardiovasculares no se conoce del todo. Una de las hipótesis es que la respuesta inflamatoria del cuerpo a la infección vírica lleva a la producción de autoanticuerpos frente a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que causa el desarrollo y progresión de lesiones vasculares ateroscleróticas. Otra de las hipótesis es que la colonización directa de la pared de los vasos inicia reacciones locales autoinmunitarias, mediante la activación a ese nivel de las células presentadoras de antígeno (Gurevich et al, 2005).

El interés por determinar el rol de las infecciones en la patogenia del infarto agudo de miocardio (IAM) llevó a Meier y cols. a realizar un amplio estudio poblacional para evaluar la asociación entre infecciones e IAM. Emplearon la base de datos de Atención Primaria en Reino Unido (GPRD database, por sus iniciales en inglés) para identificar los casos de primer IAM en personas menores de 76 años de edad sin otros factores de riesgo identificados entre 1994 y 1996. Se seleccionaron cuatro controles para cada caso, apareados según edad, sexo y consulta. La fecha índice para cada caso y sus controles era la fecha del IAM en el caso.

Se registró la fecha de la última infección respiratoria previa a la fecha índice, tanto para los casos como para los controles. En el análisis de casos y controles (n=1.922 casos y 7.649 controles) se observó una incidencia superior de infecciones respiratorias agudas en los 10 días previos a la fecha índice en los casos respecto a los controles (54 [2,8%] vs. 72 [0,9%]). Las *odds ratios*, ajustadas según el estado de fumador e índice de masa corporal, para desarrollar un IAM primario en asociación con infección del tracto respiratorio en los 1-5, 6-10, 11-15 y 16-30 días antes, comparada con aquellos que no hubieran tenido infección respiratoria en el año anterior, fueron de 3.6 (95% CI 2.2-5.7), 2.3 (1.3-4.2), 1.8 (1.0-3.3), y 1.0 (0.7-1.6) (test de tendencia $p < 0.01$).

Los autores sugieren que en personas sin factores de riesgo de IAM las infecciones del tracto respiratorio superior se asocian con un incremento del riesgo de IAM por un periodo de unas 2 semanas (Meier et al, 1998).

De forma más específica Smeeth et al. evaluaron el riesgo de infarto de miocardio o ictus, tras la vacunación o infección natural. El estudio se basó también en la base de datos de Atención Primaria en Reino Unido (GPRD) –que contiene las historias clínicas informatizadas de más de 5 millones de pacientes– mediante la comparación de sujetos en las series de casos analizadas. Un total de 20.486 personas con un primer infarto de miocardio y 19.063 personas con un primer accidente cerebrovascular que recibieron la vacuna contra la influenza se incluyeron en el análisis.

No hubo aumento en el riesgo de infarto de miocardio o derrame cerebral en el período después de la vacunación

frente a la gripe, el tétanos o el neumococo. Sin embargo, los riesgos de ambos eventos fueron substancialmente más altos después de un diagnóstico de infección sistémica del tracto respiratorio y fueron más altos durante los primeros tres días (tasa de incidencia de infarto de miocardio, 4.95; intervalo de confianza 95%, 4.43 a 5.53; tasa de incidencia de accidente cerebrovascular, 3.19; intervalo de confianza 95%, 2.81 a 3.62). Los riesgos, poco a poco, cayeron en las semanas siguientes. Estos resultados proporcionan apoyo a la hora de valorar el beneficio-riesgo de la vacunación al comprobarse que las infecciones agudas están asociadas con un aumento transitorio en el riesgo de eventos vasculares y que, por el contrario, la vacunación frente a gripe, tétanos o neumococo no produce un incremento detectable en el riesgo de eventos vasculares (Smeeth et al, 2004).

En otro trabajo más reciente, Warren-Gash et al. realizaron una revisión sistemática sobre la evidencia de que la gripe (incluida la enfermedad tipo gripe e infecciones respiratorias agudas) desencadena el infarto agudo de miocardio o muerte cardiovascular.

Se identificaron 39 estudios, encontrando abundantes estudios observacionales en diferentes localizaciones y con diferentes metodologías, mostrando una asociación consistente entre gripe e infarto agudo de miocardio. La evidencia de asociación con muerte cardiovascular fue menor. En cuanto al efecto de la vacuna antigripal, se identificaron dos ensayos aleatorizados de pequeño tamaño muestral que evaluaban la protección ofrecida por la vacuna antigripal contra eventos cardíacos en personas con enfermedad cardiovascular existente.

Uno de ellos mostró que la vacunación antigripal proporcionaba protección significativa frente a muertes de origen cardiovascular, mientras que el segundo no fue concluyente. Una estimación conjunta siguiendo el modelo de efectos aleatorios sugiere un efecto protector, aunque no significativo (riesgo relativo: 0.51, IC 95% 0.15-1.76). Los autores concluyen que la vacunación antigripal debe ser alentada siempre que sea indicada, especialmente en personas con enfermedad cardiovascular ya existente, donde la cobertura vacunal a menudo es insuficiente (Warren-Gash et al, 2009).

El primer estudio aleatorizado que examinó el papel de la vacuna de gripe para la prevención secundaria en pacientes con patología cardíaca previa fue el estudio FLU-VAC. Se incluyeron prospectivamente 200 pacientes con infarto agudo de miocardio ingresados en las primeras 72 horas y 101 pacientes que tuvieran planificada una primera angioplastia o colocación de stent coronario sin cardiopatía isquémica inestable.

La incidencia en la variable primaria de mortalidad a un año (análisis conservador por intención de tratar) fue significativamente menor en los pacientes vacunados que en los controles (6% vs 17%. Riesgo relativo 0.34; IC 95% 0.17-0.53. $p=0.002$). En la variable compuesta (que incluía la incidencia de muerte, infarto de miocardio o isquemia recurrente) también se observó una menor incidencia en vacunados respecto al grupo control (22% vs 37%. Tasa de riesgo 0.59; IC 95% 0.4-0.86 $p=0.004$). En el análisis por población incluida se observa un beneficio de la vacuna más significativo en los pacientes con infarto agudo de miocardio mientras que en el grupo de angioplastia las diferencias no son estadísticamente

te significativas, probablemente debido a una menor morbilidad de las variables evaluadas y al tamaño limitado del estudio (Gurfinkel, 2004). Cabe destacar que el estudio FLUVACS fue realizado sin apoyo financiero de la industria farmacéutica.

En otro reciente estudio, publicado por A. Phrommintikul et al, se evaluó el efecto protector de la vacuna de gripe en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares tras un síndrome coronario agudo. En este estudio aleatorizado y de evaluación ciega se incluyeron 439 pacientes que habían sido ingresados por síndrome coronario agudo (SCA) en las 8 semanas previas. Los pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo de vacuna antigripal inactivada o al grupo sin vacunación. Todos fueron tratados con la terapia estándar, incluyendo la revascularización de acuerdo a los criterios de los cardiólogos participantes.

La variable principal combinada –que incluía eventos cardiovasculares mayores, como muerte, hospitalización por SCA, hospitalización por insuficiencia cardiaca, y hospitalización por accidente cerebrovascular– fue menos frecuente en el grupo vacunado que en el grupo de control [P = 0,004]. La reducción en la incidencia de muerte cardiovascular no fue estadísticamente significativa entre el grupo de vacuna y el grupo control [P = 0,088]. Los autores concluyen que la vacuna frente a la gripe reduce los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con SCA y que, por lo tanto, debe fomentarse como prevención secundaria en este grupo de pacientes (Phrommintikul et al, 2011).

Las guías de práctica clínica de las sociedades científicas (AHA Y ACC) presentan

entre sus recomendaciones en prevención secundaria la administración de la vacuna de la gripe en personas con enfermedad coronaria y otras patologías cardiovasculares de origen arterioescleroso (Clase I, nivel de evidencia B). Este nivel de recomendación está basado en un único ensayo clínico aleatorizado y en múltiples estudios poblacionales, estableciendo que debe administrarse a todas las personas con enfermedad cardiovascular, salvo contraindicación. Las patologías cardiovasculares con indicación de vacunación, independientemente de la edad, serían la enfermedad congénita cianótica, la insuficiencia cardiaca y la enfermedad coronaria.

ENFERMOS RENALES

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en diálisis presentan una edad avanzada (al inicio de diálisis la edad media es de 64 años) y una alta tasa de comorbilidad añadida (diabetes *mellitus* 21%, HTA 90%, obesidad 15%). A ello se añade una tasa elevada de hospitalización que se estima en torno a un episodio por año pasado en diálisis.

Por otro lado, se encuentran frecuentemente en un entorno hospitalario y la interacción con el personal sanitario en procedimientos que exigen proximidad justifica una especial propensión para la transmisión de la gripe. En la ERC se asocia, además, un cierto grado de inmunosupresión que puede agravar la evolución del cuadro.

En este sentido, los pacientes receptores de un trasplante renal reciben una intensa inmunosupresión farmacológica que condiciona una mayor sensibilidad y riesgo de complicaciones. Las Guías de la Sociedad

Española de Nefrología (SEN) recomiendan la vacunación de estos pacientes. En un documento conjunto con la SEMFyC, se incluye expresamente la recomendación de vacunación a partir del grado 3 (sobre 5), correspondiente a un filtrado glomerular de 30-60 ml/min.

ENFERMOS CON ALTERACIONES DE SU SISTEMA INMUNITARIO

ASPECTOS GENERALES

Existen diferentes perfiles de pacientes que presentan de forma circunstancial o permanente diferentes tipos de afectación de la funcionalidad de su sistema inmune, que puede reflejarse en situaciones de inmunosupresión parcial, local o general, compartiendo como factores esenciales tres aspectos fundamentales:

1. Mayor riesgo de infecciones, entre ellas gripe, mayor vulnerabilidad con peor evolución y pronóstico. Se ha citado (RB Moss) que en el caso de enfermos inmunocomprometidos la infección gripal comporta un mayor periodo de eliminación viral, así como la posibilidad de aumentar la selección de mutaciones virales con implicaciones de resistencia a los antivirales o de mayor transmisibilidad.
2. Diferente respuesta a las vacunaciones que en los inmunocompetentes. Por ello, deben asumirse estrategias de vacunación que mejoren esa menor respuesta.
3. Las vacunas que contienen microorganismos inactivados, toxoides y polisacáridos pueden administrarse sin problemas a las personas inmunodeprimidas. En ningún caso deben administrarse vacunas con organismos vivos atenuados.

Hay grupos de pacientes en quienes las características de los estados de inmunosupresión difieren entre sí, siendo importante diferenciar a un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de aquellos otros que presentan alteración inmune pero no están infectados por este tipo de virus, de los trasplantados o los que presentan algún tipo de cáncer y/o reciben quimioterapia.

Habitualmente la indicación de vacunar de gripe a este grupo de pacientes aparece reflejado en las guías clínicas, aunque la decisión última de vacunar recae en el profesional sanitario. En un reciente metaanálisis, Rebeck et al. recogen el impacto de la vacunación antigripal en los inmunocomprometidos en general, señalando que, a pesar de la menor respuesta inmunógena, los pacientes VIH positivos, oncológicos o trasplantados, los vacunados frente a la gripe presentaban de forma significativa una menor tasa de incidencia de gripe confirmada por laboratorio comparada con el grupo placebo o con los no vacunados.

Sea cual sea el mecanismo de inmunodepresión y el tipo de paciente afectado, dado el elevado riesgo de complicaciones tras la infección gripal, la vacunación antigripal está fuertemente recomendada, a pesar de que su efecto protector es menor que en los inmunocompetentes

PACIENTES ONCOLÓGICOS

- Los pacientes que reciben un trasplante alogénico de médula ósea presentan inmunocompromiso a través de diferentes mecanismos, distintos a los anteriores, que pueden cambiar en la evolución posterior del trasplante, aunque el haber

recibido rituximab o alemtuzumab puede ver afectada la respuesta inmune incluso hasta 6 meses tras la vacunación. Los candidatos a recibir trasplantes de órganos sólidos suelen ser mejores respondedores a la vacuna, pues su situación inmune se ve menos deteriorada que en el caso anterior y pueden responder mejor a la vacunación tras el trasplante.

- La morbimortalidad por infección gripal varía entre los diferentes tipos de pacientes inmunocomprometidos, siendo muy grave en los trasplantados de medula, persistiendo esta condición hasta 15 años tras el trasplante. La experiencia en la gripe pandémica H1N1 mostró una tasa de neumonía del 33% y una mortalidad cercana al 7%, mientras que en los trasplantados de órganos sólidos fue del 32% y del 4% respectivamente.
- El momento de recibir la vacuna es importante ya que las respuestas inmunitarias en niños que recibían quimioterapia fueron más débiles que en los niños que completaron la quimioterapia y en los niños sanos (Goossen et al).
- En pacientes oncológicos adultos, que han sido tratados con quimioterapia por un tumor sólido en estadios precoces o tumores avanzados que se encuentran en remisión completa prolongada sin ningún tipo de tratamiento inmunosupresor y con recuentos leucocitarios normales, las recomendaciones sobre la vacunación se extrapolan al resto de la población, debiéndose sugerir su vacunación si forman parte de otros grupos de riesgo (edad, enfermedad respiratoria, etc.).
- En la población oncológica adulta sometida a tratamiento con quimioterapia, aunque algunos estudios muestran que la respuesta inmune sea menor, la vacunación está aconsejada dado que existe una tendencia a disminuir las complicaciones derivadas de la gripe y los retrasos terapéuticos de su enfermedad de base. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados al respecto que confirmen esta afirmación, basada en pequeñas series o estudios retrospectivos (Pollyea et al, 2010).
- Sobre el momento en que se debe vacunar a pacientes con tumores sólidos sometidos a tratamiento con quimioterapia: No se recomienda administrar la vacuna durante el periodo de tratamiento de quimioterapia intensiva. Para el resto de los pacientes, es conocido que la elección del momento de la vacunación respecto al momento de la administración de la quimioterapia puede ser importante. Existen, sin embargo, datos muy limitados en la literatura al respecto, estableciéndose las siguientes recomendaciones (Pollyea et al 2010):
 - ▣ Si es posible, la vacuna debería administrarse al menos dos semanas antes de empezar el tratamiento quimioterápico.
 - ▣ Si el paciente ya está recibiendo quimioterapia ésta debe administrarse cuando el recuento leucocitario se haya recuperado (al menos 1.000/mm³) y en todo caso en el momento más alejado posible de la última dosis de quimioterapia (antes de la siguiente). No se recomienda administrar de manera simultánea con el tratamiento quimioterápico.

■ Tras finalizar la quimioterapia se recomienda demorar la vacunación entre 1 y 2 meses y en todo caso hasta que el recuento leucocitario haya tenido lugar.

■ No existen datos que demuestren que la administración de más de una dosis de vacuna al año proporcione un mayor beneficio.

■ En pacientes tratados exclusivamente con terapias biológicas no existen datos que permitan ni aconsejar ni desaconsejar la vacunación. La única información disponible con rituximab en pacientes con linfomas sugiere una menor eficacia de la vacuna, pero ni su mecanismo de acción ni las características de los pacientes son extrapolables a pacientes con tumores sólidos. La protección parece mayor en pacientes con tumores sólidos que en los portadores de neoplasias hematológicas. Los pacientes que padecen gripe tienen más posibilidades de complicaciones y muerte, motivo por el que se recomienda la vacunación, siguiendo las recomendaciones arriba expuestas. Además, muchos de estos pacientes tienen otros factores de morbilidad que aconsejan la vacunación.

■ Es altamente recomendable que el entorno familiar del paciente y el personal sanitario que le atiende estén vacunados frente a la gripe, dada la menor eficacia del proceso de inmunización en este grupo de pacientes.

ENFERMOS ONCOHEMATOLÓGICOS

1. Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico/autólogo.

Se recomienda la vacunación anual con la vacuna gripal estacional de virus inactivados, preferentemente antes de la temporada de gripe y, por lo general, no antes de tres meses después del TPH. Se recomienda administrar una segunda dosis de la vacuna después de 3-4 semanas, a pesar de que podría tener sólo un beneficio marginal.

2. Personas en contacto con pacientes receptores de TPH alogénico/autólogo.

Los miembros de la familia y quienes tienen contacto con receptores de TPH deben inmunizarse en el primer año tras el TPH y seguir vacunándose cada año mientras el receptor del trasplante presente riesgo.

3. Pacientes con leucemia mielógena aguda (LMA) o leucemia linfoblástica aguda (LLA) no trasplantados.

La vacunación contra la gripe estacional está recomendada después de que la quimioterapia intensiva haya sido interrumpida, así como en los niños con LLA en terapia de mantenimiento cuando los recuentos periféricos de granulocitos y linfocitos son mayores que 500/ μ L.

4. Personas en contacto con pacientes con leucemia mielógena aguda (LMA) o leucemia linfoblástica aguda (LLA) no trasplantados.

Aquellas personas que tienen contacto con pacientes leucémicos están advertidos para que se inmunicen con la vacuna contra la gripe durante el periodo de la quimioterapia y un poco después.

5. Profesionales sanitarios que atienden a pacientes con leucemia o receptores de TPH alogénico/autólogo.

Se recomienda encarecidamente cada año la vacunación contra la gripe a los profesionales sanitarios que trabajan con receptores de TPH y con pacientes leucémicos no trasplantados.

6. Vacuna gripal de virus vivos atenuados (LAIV).

No debe utilizarse en pacientes ni en personas del entorno familiar.

7. Profilaxis post exposición viral a receptores de TPH alogénico/autólogo.

Actualmente oseltamivir durante, al menos, 10 días está recomendado para receptores de TPH que llevan menos de 12 meses trasplantados o después para aquellos que están considerablemente inmunocomprometidos –independientemente del historial de vacunación– tras la exposición a un caso probable o confirmado de gripe.

C. ENTORNO LABORAL

En España, la gripe causa cada año pérdidas aproximadas de 60 millones de horas de trabajo y origina alrededor de 3.000 fallecimientos al año, siendo por lo tanto uno de los problemas epidemiológicos más importantes de nuestra época. El 17,4% de las bajas laborales corresponden a procesos infecciosos directos y el peso estimado de la gripe es de aproximadamente un 11%.

Suponiendo que el 50% de los afectados desarrolle una vida laboral activa –como la baja laboral por esta causa suele ser de una semana– lo que globalmente nos aproxima, como ya se ha señalado, a unos 60 millones de horas de trabajo perdidas, representa unos costes de aproximadamente 215 millones de euros. Si profundizamos en el análisis y añadimos la disminución global

de productividad, los gastos médicos, etc. estas cifras podrían duplicarse fácilmente.

La inmunización contra la gripe en el entorno laboral es una vacunación de interés económico-social, relacionado no sólo con el número de bajas que provoca una epidemia en un colectivo, que ya se refleja, sino que estas bajas se acumulan en un corto espacio de tiempo, lo que trastoca el desarrollo normal, económico y social, de una comunidad. Así, una empresa sufre un alto índice de bajas alto en el periodo de la ola epidémica, durante 30-60 días, y un muy alto índice en el periodo álgido, durante 10 días, haciendo problemático su labor. Imaginemos, no solo en el ámbito sanitario, tener un absentismo alto durante un mes y muy alto durante una semana, en la policía o bomberos, pero también en las empresas de transporte público o de abastos, o incluso en la educación, con cierre de guarderías y escuelas, o de asistencia pública, con lo que las familias deberían hacerse cargo de sus niños o ancianos.

1. El personal sanitario, un grupo especial de riesgo

El personal que trabaja en el ámbito sanitario constituye un grupo de riesgo de adquisición y de transmisión de la gripe, por lo que su vacunación es muy importante porque permite: reducir su mortalidad y morbilidad; reducir el número de casos graves y sus hospitalizaciones asociadas; reducir el absentismo laboral; reducir el riesgo de transmisión de la gripe de los sanitarios a los pacientes; asegurar que se presten los servicios sanitarios esenciales para la comunidad, etc.

Diversos estudios realizados en España sobre las coberturas vacunales en el per-

sonal sanitario en España: Elorza (2002), Villagrasa (2003), Ramón (2003), Morató (2003), García de Codés (2004), Martínez-Martínez (2004), García-García (2006), Del Villar (2007), De Juanes (2007), Hospital Univ. Vall d'Hebrón (2010), reflejan que en los centros hospitalarios se mueven entre el 16,3% y el 38% y en Atención Primaria oscilan entre el 40,3% y el 88%. Destaca que los facultativos médicos ocupan el rango de aceptación más alto, seguido de enfermeros y de auxiliares.

Otros países europeos se mueven en coberturas inferiores al 25% (según un estudio de la Universidad de Lovaina), mientras que en EE.UU., Canadá y Australia el porcentaje está entre el 51% y el 73%, siendo los médicos el sector más inmunizado, con una media del 60% y otros sanitarios, con el 40%.

Son muchos los trabajos en los que se han publicado las razones por las que la vacunación frente a la gripe estacional no acaba de alcanzar las tasas deseadas entre ellos.

Wicker et al. destacaban la sensación de bajo riesgo que supone la gripe, el miedo a los efectos secundarios, la creencia de que la vacuna puede provocar la gripe y un cierto escepticismo acerca de su efectividad.

Bayo et al. desarrollaron un trabajo a través de dos grupos focales (de enfermeras vacunadas y no vacunadas) en Alabama y Michigan, para estudiar la actitud y creencias de las enfermeras sobre la gripe y su vacuna, destacando nuevamente como razones para rechazar la vacunación su preocupación por la seguridad de la vacuna y la duda sobre su efectividad.

Insistiendo en el mismo resultado están las conclusiones de Jaffar et al., que publicaron un artículo en *Vaccine* en 2009 basado en una encuesta en la que se evaluaban las razones para aceptar o rechazar la vacuna de la gripe. En este trabajo, el 66,8% decía que la vacuna no era segura y un 62,3% que la gripe no era una enfermedad preocupante.

Rachiotis et al. observaron en un análisis multivariante una asociación independiente entre la fuente de información manejada sobre la seguridad de la vacuna (referencias científicas frente a medios habituales de comunicación poblacional) y la aceptación de la misma.

Stott et al. comentaban en un artículo publicado en *Occupational Medicine* en 2002 que cerca de un 50% de personas con gripe pueden estar asintomáticas o con un cuadro muy leve, con el riesgo que esto supone en el caso de los sanitarios para la difusión entre los pacientes de riesgo. La vacunación podría evitar este riesgo, y en este sentido se publicó en 2004 un artículo en el que se veía, por medio de una regresión logística, una asociación inversa entre la vacunación y la tasa de casos de gripe nosocomial ($p < 0.001$).

Del Campo MT, et al. muestran datos de vacunación estacional en sanitarios de hospital de 18,03% en 2008-09 y de 26,7% en 2009-10, alcanzando un 32,6% en los servicios donde se realizó una estrategia de vacunación más activa.

- 2. Otras poblaciones potencialmente de riesgo por su implicación social, prestando importantes servicios a la comunidad:** Incluirían a bomberos, fuerzas de seguridad, personal de educación, protección civil y conductores.

6. Cobertura vacunal contra la gripe en los principales grupos de riesgo

El 'Gripómetro' del Grupo de Estudio de la Gripe (GEG) es una encuesta a población general que recoge la cobertura vacunal y opiniones sobre la enfermedad de la gripe y sobre la vacuna. La encuesta sigue un diseño muestral polietápico y estratificado. En 2011 respondieron a dicha encuesta un total de 10.327 personas distribuidas según una muestra estadísticamente representativa de la población española.

A. MAYORES DE 65 AÑOS

La edad es clave. La intención de vacunación de los mayores de 65 años que están sanos es de un 64,9%, mientras que la de aquellos que, además de la edad, tienen alguna patología que los sitúa en un grupo de riesgo, es del 79,9%. En conjunto, el 67,7% de los mayores se ha vacunado en la campaña 2011-2012, siendo el centro de salud el lugar preferido por estos para vacunarse (92,5% de quienes tienen entre 65 y 69 años y el 89,5% de los mayores de 70 años).

Los mayores de 65 años reciben una prescripción más intensa por parte de los médicos y enfermeras para que se vacunen y dicha recomendación suele traducirse en vacunación real. Sin embargo, hay que destacar que en la mayoría de los casos lo más habitual en la consulta de atención primaria es que el médico no mencione la vacuna al 44,8% de los pacientes de entre 65 y 69 años y al 35,1% de los mayores de 70 años. Sólo en el 12,3% de los pacientes de entre 65 y 69 y el 25,2% de los mayores de 70 años, el médico de atención primaria insistió en que se vacunara.

B. PACIENTES CARDIACOS

Los datos del 'Gripómetro 2011' muestran que ya se ha conseguido un cierto nivel de sensibilización en este grupo de riesgo, pero aún están lejos de la recomendación de la OMS. Dicho nivel (75%) sólo se alcanza cuando confluyen dos factores de riesgo: la edad y la cardiopatía.

En total, de este grupo se han vacunado el 47,8% y son los cardiopatas los que más se han vacunado de todos los grupos de riesgo evaluados por el Gripómetro menores de 65 años, con una cifra de cobertura vacunal que casi triplica la media de los vacunados menores de 65 años (13,7%).

En cuanto a los enfermos cardíacos mayores de 65 años, su cobertura vacunal es del 79,1%. Para este grupo la vacunación es un acto mayoritariamente inducido, puesto que el 62,5% de los que se inmunizaron frente a la gripe lo hicieron porque alguien se lo recomendó y un 35,4% fue a solicitar la vacuna a su médico.

En los pacientes cardíacos está claro que la motivación que hay detrás de la vacunación es el conocimiento de que tienen una enfermedad que les recomienda inmunizarse (77,1%). Los cardiopatas reciben una prescripción más intensa de la vacunación de su médico de atención primaria (en un 33,3% de los casos), seguida de la prescripción enfermera (30,6%) y de la recomendación de algún conocido o familiar (18,4%).

C. ENFERMOS RESPIRATORIOS

Representan uno de los principales grupos de riesgo frente a la gripe estacional y el 83,7% de estos enfermos es consciente de este hecho.

En cuanto a cifras de vacunación real en esta última campaña de vacunación, en los enfermos respiratorios menores de 65 años la cobertura es del 31,5%. Por su parte, los enfermos respiratorios mayores de 65 años se vacunan en un 78%.

Para estos pacientes la vacunación es un acto inducido. El 73,5% de ellos se han vacunado

en 2011 porque alguien les recomendó hacerlo y el 25,6% lo hicieron de forma voluntaria.

Los pacientes respiratorios se vacunan, en un 75,6% de los casos, por tener una patología que lo aconseja, un 47,9% porque, en general, no tiene buena salud y un 4,7% porque en su profesión presenta un riesgo mayor de coger gripe.

Como en todos los grupos de riesgo, los enfermos respiratorios reciben una prescripción de la vacunación más intensa por parte de sus médicos de atención primaria (48,9%), seguida de la enfermería (37,1%) y de la recomendación de algún conocido o familiar (18,4%).

D. DIABÉTICOS

Los diabéticos se vacunan en una mayor proporción que las personas que no lo son, sea cual sea su edad. El 82,3% de los diabéticos sabe que su enfermedad les hace estar dentro de un grupo de riesgo frente a la gripe estacional.

Los diabéticos menores de 65 años son los pacientes en grupo de riesgo más concienciados, con una vacunación estimada del 47,5% en los menores de 65 años y en los mayores de 65 años unas cifras de cobertura del 76,5%.

Los diabéticos reciben una prescripción intensa de la vacunación por parte de sus médicos de familia principalmente (43,8%), pero con muy poca diferencia respecto a enfermería (41,1%).

E. PERSONAS CON OBESIDAD

Solo el 65,5% de los obesos que han participado en el 'Gripómetro 2011' son

conscientes de su pertenencia a un grupo de riesgo.

Entre los menores de 65 años la vacunación fue del 34,4% y de los pacientes obesos mayores de 65 años se han vacunado hasta un 81,4%.

Del total de pacientes con obesidad mórbida (mayores y menores de 65 años), un 79,6% decidió vacunarse debido a las recomendaciones recibidas por parte de otras personas, mientras solo un 18,5% tomó la elección por propia voluntad. A la hora de recibir información o recomendación por parte del médico de atención primaria, al 31,6% ni siquiera se le mencionó la vacuna en la consulta, frente a un 29,3% a quien su doctor insistió en que se inmunizara.

Entrando en detalle sobre la influencia recibida, un 34,4% cuenta con un médico que influye a favor de la vacunación y un 21,4% con su enfermera del centro de salud.

Dentro de los grupos analizados en este consenso, los pacientes con obesidad mórbida son los menos concienciados con que tienen alguna enfermedad que aconseja vacunarse, ya que solo un 44,1% así lo considera. Un 37,9% lo hace porque cree que no tiene buena salud en general. El principal motivo personal por el que tomaron la decisión de vacunarse, según este grupo de riesgo, es que les preocupa contraer la gripe (56,1%), mientras que un 10% tiene miedo a contagiar a su familia.

F. PACIENTES RENALES

Al término de la campaña de vacunación 2011 se vacunó finalmente un 29,3% de la población española con problemas renales, una cifra muy inferior a la esperada.

En los pacientes renales mayores de 65 años el índice real de vacunación estimado fue del 70,8% en 2011. Así los datos, se establecen como el grupo de riesgo, dentro del tramo de edad de mayores de 65 años, con una menor cobertura vacunal.

Un 73% de los pacientes renales encuestados decidió vacunarse ante las recomendaciones de terceras personas, mientras un 24,8% pidió la vacuna por convicción propia.

El 75,6% de estos pacientes se siente motivado a vacunarse porque piensa que tiene alguna enfermedad que aconseja hacerlo. Un 29,6% lo hace porque su profesión entraña riesgo de coger la gripe y un 27,4% porque considera que no tiene buena salud.

G. ENFERMOS HEPÁTICOS

Analizados por tramos de edad, un 39,3% de los enfermos hepáticos menores de 65 años encuestados en el 'Gripómetro 2011' han mostrado su intención de vacunarse. Sin embargo, a medida que se incrementa la edad, la concienciación aumenta también hasta el 78,8% de las personas con complicaciones hepáticas mayores de 65.

Los menores de 65 años se vacunaron solo en un 24,1%. Los mayores de 65 años lo hicieron, según el 'Gripómetro', en un 76%.

En cuanto a la toma de la decisión de vacunarse, un 74,2% se reconoce influenciado por el consejo de terceros, mientras que un 22,6% de los encuestados en este grupo acudió por propia voluntad. Los pacientes hepáticos obtienen información favorable sobre la vacuna principalmente de la mano de su médico de atención primaria (un 38,6% de los

casos) y de la enfermera de su centro de salud en un 35,1%.

Un 67,7% manifiesta que la preocupación por contraer la gripe es lo que le ha llevado a tomar la decisión y un 22,6% porque tiene miedo a contagiar a la familia.

H. PACIENTES ONCOLÓGICOS

Dentro de este grupo de riesgo, los encuestados menores de 65 años se vacunaron en un 31,8% al término de la campaña 2011, mientras que los mayores de 65 lo hicieron en un 66,8%, posicionándose como el grupo de riesgo con menos vacunas recibidas.

La vacunación es una acción inducida por la recomendación de otras personas en el 80% de los pacientes oncológicos. Un 17,8% decidió inmunizarse por iniciativa propia, siendo el grupo de riesgo de este consenso menos proclive a vacunarse de forma voluntaria.

En este grupo de riesgo, son las enfermeras de los centros de salud las que más les recomiendan la vacunación, con un 36,4%, seguida del médico de atención primaria con un 31,8%.

El 82,2% de las personas con cáncer es consciente de que tiene una enfermedad por la que se aconseja inmunizarse contra la gripe y un 46,7% lo hace porque no tiene buena salud. Entre las personas que no se vacunan el 41,9% manifiesta cierta preocupación por contraer la gripe y, pese a no inmunizarse, un 58,1% confía en la vacuna como un medio útil para prevenir la enfermedad.

I. EMBARAZADAS

Las mujeres embarazadas son un importante grupo de riesgo frente a la gripe es-

tacional que, sin ser pacientes crónicos, deben protegerse contra la gripe mediante la vacuna. Su conocimiento sobre este hecho es el más alto de entre todos los grupos analizados, ya que según los datos recogidos por el 'Gripómetro 2011', el 90,3% de las embarazadas es consciente de que su condición de gestante implica un alto riesgo para su salud y la de su futuro hijo en caso de contraer la gripe.

Las gestantes vacunadas según los datos del 'Gripómetro' han sido un 22,7%. La decisión de vacunarse resulta un acto voluntario en el 22,2% de las embarazadas, mientras que un 77,8% de las pacientes se vieron influenciadas por las recomendaciones recibidas de alguna otra persona.

Pese a que un 68,2% de las pacientes manifiesta que su médico no mencionó la opción de la vacuna, a un 22,7% su doctor le insistió para que se inmunizase, mientras que solo un 22,6% de las embarazadas ha recibido la recomendación por parte de su médico de los beneficios de la vacuna en su caso.

Entre los motivos que incitan a la vacunación destaca que el 66,7% lo hace por su estado gestacional, un 33,3% porque su profesión implica un cierto riesgo de contraer la gripe y un 22,2% porque no tiene buena salud y cree conveniente protegerse.

Al analizar los casos de las embarazadas que no se habían vacunado al término de la campaña, más de un 27,3% contestó que le preocupaba en gran medida la posibilidad de coger la enfermedad, al tiempo que un 54,5% considera que la vacuna es un medio útil para prevenirla.

7. Conclusiones y llamamiento de **actuación**

-
- Las recomendaciones de vacunación en el adulto no deben estar basadas únicamente en la protección a los mayores de 60-65 años, considerando de especial relevancia la vacunación a las personas integrantes de diferentes grupos en quienes la infección gripal conlleva un mayor riesgo de complicaciones.
 - Insistir de forma especial en los pacientes menores de 65 años pertenecientes a grupos de riesgo, en quienes las tasas de vacunación son sustancialmente inferiores comparadas con las de los mayores de 65 años que presentan factores de riesgo.
 - Es necesaria la implicación de los profesionales sanitarios, médicos, enfermeras, auxiliares, etc. con bajas tasas de cobertura vacunal, ya que son una parte importante en la transmisión del virus gripal a los pacientes y también porque, conociendo mejor la gripe y la vacuna, son eslabones esenciales en la recomendación de la vacunación.
 - La vacunación del personal sanitario, debería figurar entre las medidas de seguridad y protección del paciente, para ello debe exigirse una formación dirigida al personal sanitario en vacunación de gripe, indicaciones, protección, efectos adversos, educación sanitaria, comunicación e información.
- La vacunación frente a gripe del personal sanitario debería establecerse dentro de un programa de salud laboral en que se facilite mayor información especializada al trabajador y una mayor facilidad de vacunación respecto a su acercamiento al trabajador en su lugar de trabajo.
- Atención en las recomendaciones vacunales a embarazadas, obesidad mórbida y también a fumadores.
-

-
- Aprovechar las oportunidades que se presentan para la recomendación vacunal, como son la accesibilidad de las vacunas a las consultas de los distintos especialistas que tratan a pacientes de riesgo o disponer de protocolos actualizados anualmente aunque se repitan en parte.
 - Utilización de las asociaciones de pacientes para ofrecer una acción divulgativa.
 - Aprovechar toda la información que aparece en publicaciones de sociedades científicas españolas y de autores de nuestro entorno para favorecer su divulgación.
 - Enviar, vía lista de distribución a los socios de diferentes sociedades, un documento resumen y un enlace de acceso a esta monografía.
-

8. Firmantes del Consenso

- Ramón Cisterna Cáncer (GEG)
- Alberto Delgado-Iribarren (GEG)
- Ángel Gil de Miguel (GEG)
- José Carlos Quintas Fernández (GEG)
- José María Navarro (GEG)
- Raúl Ortiz de Lejarazu (GEG)
- Antonio Iniesta Álvarez (AEEMT)
- María Luisa Valle Robles (AEEMT)
- Teresa del Campo Balsa (AEEMT)
- Rafael Lletget Aguilar (CGE)
- Nekane Murga (SEC)
- José Ángel Díaz Pérez (SED)
- Manuel Gargallo Fernández (SEEN)
- Norberto Moreno (SEGG)
- Primitivo Ramos (SEGG)
- Esther Redondo Margüello (SEMERGEN)
- José Fernando Pérez Castán (SEMERGEN)
- Alberto Meizoso Beceiro (SEMG)
- Benjamín Abarca Buján (SEMG)
- Fernando Pérez Escanilla (SEMG)
- Pedro Cañones Garzón (SEMG)
- Alfonso Apellaniz (SEMST)
- Pedro González de Castro (SEMST)
- Alberto Martínez Castelao (SEN)
- José Luis Górriz (SEN)
- José Portolés Pérez (SEN)
- Javier Espinosa Arranz (SEOM)
- Francisco Sanz Herrero (SEPAR)
- José Blanquer (SEPAR)
- Íñigo Apellaniz González (SESLAP)

Con el aval de:



9. Bibliografía

Alberta Health Services, Cancer Care. Lymphoma. Updated November 2009. Disponible en: www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf. Último acceso: 5 de octubre de 2011.

Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care* 2010; 7:1491-3.

Almansa R, Antón A, Ramirez P, Martin-Loeches I, Banner D, Pumarola T, Xu L, Blanco J, Ran L, Lopez-Campos G, Martin-Sanchez F, Socias L, Loza A, Andaluz D, Maravi E, Gordón M, Gallegos MC, Fernandez V, León C, Merino P, Marcos MA, Gandía F, Bobillo F, Resino S, Eiros JM, Castro C, Mateo P, Gonzalez-Rivera M, Rello J, de Lejarazu RO, Kelvin DJ, Bermejo-Martin JF. Direct association between pharyngeal viral secretion and host cytokine response in severe pandemic influenza. *BMC Infect Dis*. 2011 Aug 31;11:232.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2012 Jan; 35 Suppl 1: S11-63.

Angelo SJ, Marshall PS, Chrissoheris MP, Chaves AM. Clinical characteristics associated with poor outcome in patients acutely infected with Influenza A. *Conn Med* 2004;68(4):199-205.

Bayo C Willis et al. Urser attitudes and beliefs about influenza vaccine: a summary of focus groups in Alabama and Michigan. *AJIC*. Vol 35, No 1, 2007.

Beck, Ch R, MacKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, UINC study group, JS Nguyen Van Tam. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and metaanalysis by aetiology. *Journal of Infectious Diseases*. Advance access published August 16, 2012.

Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramirez P, Martín-Loeches I, Varillas D, Gallegos MC, Serón C, Micheloud D, Gomez JM, Tenorio-Abreu A, Ramos MJ, Molina ML, Huidobro S, Sanchez E, Gordon M, Fernández V, Del Castillo A, Marcos MA, Villanueva B, López CJ, Rodríguez-Domínguez M, Galán JC, Cantón R, Lietor A, Rojo S, Eiros JM, Hinojosa C, Gonzalez I, Torner N, Banner D, León A, Cuesta P, Rowe T, Kelvin DJ. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care*. 2009; 13:R201.



Bouter KP, Diepersloot RJA, van Romunde LKJ, Uitslager R, Masurel N, Hoekstra JBL and Erkelens DW. Effect of epidemic influenza on ketoacidosis, pneumonia and death in diabetes mellitus: a hospital register survey of 1976-1979 in The Netherlands. *Diab Res Clin Practice* 1991; (12): 61-8

Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (7): 964-76

CDC. Flu and Diabetes 2011. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/diabetes/>

Chen Y, Stewart P, Dales R, Johansen H, Bryan S, Taylor G. In a retrospective study of chronic obstructive pulmonary disease inpatients, respiratory comorbidities were significantly associated with prognosis. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(11): 1199-205

Cheng FW, Chan PK, Leung WK, et al. Pandemic (H1N1) 2009 vaccine in paediatric oncology patients: one dose or two doses? *Br J Haematol* 2011 Aug; 154: 408-9.

Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, Raymond NT. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect* 1997; 119(3): 335-41.

Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2011-2012. *Pediatrics* 2011 Oct; 128: 813-25.

De Juanes JR, García de Codes A, Arrazola MP, et al. Influenza vaccination coverage among hospital personnel over three consecutive vaccination campaigns (2001, 2002 to 2003, 2004). *Vaccine*. 2007; 25: 201-4.

Del Campo MT, Villamor JM, Cáceres S et al. 2009-2010 Seasonal and pandemic A (H1N1) influenza vaccination among healthcare workers. *Vaccine* 2011; 29: 3703-3707.

Del Campo MT. Seasonal influenza vaccination of healthcare employees: success or failure? *Journal of Healthcare Leadership* 2012 (in press).

Del Villar A, Hernández MJ, Lapresta C, Solano VM y Arribas JL. Vacunación antigripal en personal sanitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25 (4): 247-9.

Diepersloot RJ, Bouter KP, Hoekstra JB. Influenza infection and diabetes mellitus. Case for annual vaccination. *Diabetes Care* 1990; 13(8): 876-82

Douglas R Jr. Influenza in man. In: Kilbourne ED, ed. *The Influenza Viruses and Influenza*. New York, NY: Academic Press, Inc: 395-418. 1975.

Elorza JM, Campins M, Martínez X, Allepuz A, Ferrer E, Méndez-Aguirre M. Vacuna antigripal y personal sanitario: estrategias para aumentar las coberturas en un hospital de tercer nivel. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119: 451-2.

Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60: 1-26.

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.

Fleming DM and Elliot AJ. Estimating the risk population in relation to influenza vaccination policy. *Vaccine* 2006; 24 (20): 4378

Galicia-García MD, González A, García C, Fuster M, Garrigós I, López N, Gracia RM y Sánchez J. Vacunación de gripe en trabajadores sanitarios. Por qué se vacunan y por qué no se vacunan. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24 (7): 413-7.



García de Codes A, Arrazola MP, De Juanes JR, Sanz I, Jaén F, Lago E. Vacunación frente a la gripe en trabajadores de un hospital general. Estrategias para incrementar su cobertura. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 532-4.

George B, Ferguson P, Kerridge I, Gilroy N, Gottlieb D, Hertzberg M. The clinical impact of infection with Swine flu (H1N1 09) strain of influenza virus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011 Jan; 17: 147-53.

Ginette M Goossen, Leontien CM Kremer, Marianne D van de Wetering. Vacunación antigripal para niños que reciben quimioterapia para el cáncer (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 2 Art no. CDO06484. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).

Gonzalez R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. 2001, *Clin Infect Dis*. 33(6):757-62

González-Candelas F, Astray J, Alonso J, Castro A, Cantón R, Galán JC, Garín O, Sáez M, Soldevila N, Baricot M, Castilla J, Godoy P, Delgado-Rodríguez M, Martín V, Mayoral JM, Pumarola T, Quintana JM, Tamames S, Domínguez A; CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group. Sociodemographic factors and clinical conditions associated to hospitalization in influenza A (H1N1) 2009 virus infected patients in Spain, 2009-2010. *PLoS One*. 2012; 7(3): e33139.

Goossen GM, Kremer LC, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr;(2): CDO06484.

Gopal S, Davis MM. Improving delivery of influenza vaccine to nonelderly persons with cardiovascular disease, with and without national supply of vaccine: a decision analysis. *Human Vaccines*. 2006; 1: 217-223.

Griffin MR, Coffey CS, Neuzil KM, Mitchel EF Jr, Wright PF, Edwards KM. Winter viruses: influenza - and respiratory syncytial virus-related morbidity in chronic lung disease. *Arch Intern Med* 2002; 162(11): 1229-36

Gurevich, Victor S, Vladimir M Pleskov and Margarita V Levaya. Autoimmune nature of influenza atherogenicity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005. 1050: 410-6.

Gurfinkel, E. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study One-year follow-up. *European Heart Journal* 2004. 25(1): 25-31.

Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev*. 2012 Apr; 13(4): 388-92.

Hutchinson AF, Ghimire AK, Thompson MA, Black JF, Brand CA, Lowe AJ, Smallwood DM, Vlahos R, Bozinovski S, Brown GV, Anderson GP, Irving LB. A community-based, time-matched, case-control study of respiratory viruses and exacerbations of COPD. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 2472-2481.

Instituto de Salud Pública, N° 63 Septiembre de 2011.

Jaffar A. Al-Tawfiq et al. Attitudes towards influenza vaccination of multi-nationality health-care workers in Saudi Arabia. *Vaccine* 2009; 27, 5538 – 5541.

Jain S et al. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med*. 2009 Nov 12;361(20): 1935-44.

Jansen AG, Sanders EA, Hoes AW, van Loon AM, Hak E, Influenza- and respiratory syncytial virus-associated mortality and hospitalisations. *Eur Respir J* 2007; 30: 1158-1166.

Kim YH, Kim JK, Kim DJ, Nam JH, Shim SM, Choi YK, Lee CH, Poo H. Diet-induced obesity dramatically reduces the efficacy of a 2009 pandemic H1N1 vaccine in a mouse model. *J Infect Dis*. 2012 Jan 15; 205(2): 244-51.

Kwong JC, Campitelli MA, Rosella LC. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada, a cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 53(5): 413-21.

Ledesma J, Pozo F, Reina G, Blasco M, Rodríguez G, Montes M, López-Miragaya I, Salvador C, Reina J, Ortiz de Lejarazu R, Egido P, López Barba J, Delgado C, Cuevas MT, Casas I; Spanish Influenza Surveillance System (SISS). Genetic diversity of influenza A(H1N1) 2009 virus circulating during the season 2010-2011 in Spain. *J Clin Virol*. 2012 Jan; 53(1): 16-21.

Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29(8): 1771-6.

Loulergue P, Alexandre J, Iurisci I, et al. Low immunogenicity of seasonal trivalent influenza vaccine among patients receiving docetaxel for a solid tumour: results of a prospective pilot study. *Br J Cancer* 2011 May; 104: 1670-4.

Machado CM, Cardoso MR, da Rocha IF, Boas LS, Dullely FL, Pannuti CS. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Nov; 36: 897-900.

Martinez-Castelao A, Carratala J, Fernández-Fresnedo G, Fulladosa X, Gorriiz JI, Portolés J, Quereda C, Hernandez R. Influenza A (H1N1) in nephrology patients. The pandemic disease that has put us on guard. *Nefrologia* 2009; 29(6): 503-505.

Meier CR, Napalkov PN, Wegmüller Y, Jefferson T, Jick H. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(11): 834-42.

Meier CR et al. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet* 1998. 351(9114): 1467-71.

Moss RB. 2009 H1N1 Influenza in Immunocompetent and Immunocompromised Patients. *Infectious Diseases: Research and Treatment* 2012; 5: 33-42.

Menon B, Gurnani M, Aggarwal B. Comparison of outpatient visits and hospitalisations, in patients with chronic obstructive pulmonary disease, before and after influenza vaccination. *Int J Clin Pract* 2008; 62(4): 593-598.

Milner JJ, Beck MA The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc*. 2012 May; 71(2): 298-306.

Morató ML, Robles P, Mas A, Moreno N, Serra A y Llor C. Percepción de la vacuna antigripal entre los trabajadores sanitarios de atención primaria de Cataluña. *Vacunas*. 2006; 1: 11-6.

Mulder SF, Jacobs JF, Olde Nordkamp MA, et al. Cancer patients treated with sunitinib or sorafenib have sufficient antibody and cellular immune responses to warrant influenza vaccination. *Clin Cancer Res* 2011 Jul; 17: 4541-9.

National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of cancer related infections. Version 2. 2011. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Último acceso: 30 de abril de 2012.

Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *Jama* 1999; 281 (10): 901-907.



Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalisation and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med*, 1999; 130(5): 397-403.

Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine*, 1999; 17: S91-S93.

Nordoy T, Aaberge IS, Husebekk A, et al. Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological response to vaccinations against influenza virus and streptococcus pneumoniae. *Med Oncol* 2002; 19: 71-8.

O'Brien KB, Vogel P, Duan S, Govorkova EA, Webby RJ, McCullers JA, Schultz-Cherry S. Impaired wound healing predisposes obese mice to severe influenza virus infection. *J Infect Dis*. 2012 Jan 15; 205(2): 252-61.

Ortiz de Lejarazu R, Castrodeza J. Gripe. En *Medicina Interna de Farreras/Rozman*. Ediciones Elsevier España SL. 16ª edición. ISBN 978-84-8086-349-0. 2009: 2521-2527

Phrommintikul, Arintaya et al. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *European Heart Journal* 2011. 32(14): 1730-5.

Pollyea DA, Brown JMY, Horning SJ. Utility of influenza vaccination for oncology patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2481-2490.

Rachiotis et al. Low acceptance of vaccination against the 2009 pandemic influenza A(H1N1) among health-care workers in Greece. www.eurosurveillance.org/11/02/2010.

Ramón JM, Morchón S, Gené M, Font C, Ramírez M. Cobertura de la vacunación antigripal entre un colectivo de trabajadores sanitarios de un hospital de tercer nivel. *Vacunas*. 2003; 4: 69-72.

Reilly A, Kersun LS, McDonald K, Weinberg A, Jawad AF, Sullivan KE. The efficacy of influenza vaccination in a pediatric oncology population. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32: e177-81.

Rodríguez-Blanco T, Vila-Corcoles A, de Diego C, Ochoa-Gondar O, Valdivieso E, Bobe F, Morro A, Hernández N, Martín A, Calamote F, Clotas L, Herreros MI, Saun N. Relationship between annual influenza vaccination and winter mortality in diabetic people over 65 years. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Mar 1; 8(3). [Epub ahead of print]

Sasson M, Mandelboim M, Shvartzman P. Influenza vaccination for terminally ill cancer patients receiving palliative care: a preliminary report. *J Pain Symptom Manage* 2011 Feb; 41: 485-90.

Schade CP, McCombs MA. Influenza immunization and mortality among diabetic Medicare beneficiaries in West Virginia. *W V Med J*. 2000; 96(3): 444-815.

Seasonal influenza immunization for adult and pediatric patients undergoing cancer treatment. Alberta Health Services; Clinical Practice Guideline Supp-002. Revisado en: octubre 2011.

Sessa A, Costa B, Bamfi F, Bettoncelli G, D'Ambrosio G. The incidence, natural history and associated outcomes of ILI and clinical influenza in Italy. *Fam Pract* 2001; 18(6): 629-34.

Sheridan PA, Paich HA, Handy J, Karlsson EA, Hudgens MG, Sammon AB, Holland LA, Weir S, Noah TL, Beck MA. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Oct 25. doi: 10.1038/ijo.2011.208. [Epub ahead of print]

Smeeth, Liam et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *The New England Journal of Medicine* 2004. 351(25): 2611-8.



Soriger et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* (2012) 55: 88–93.

Stott et al. Nosocomial transmission of influenza. *Occup Med* 2002 Aug; 52 (5): 249-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181372>.

Sumitani M, Tochino Y, Kamimori T, Fujiwara H, Fujikawa T. Additive inoculation of influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to prevent lower tract infections in chronic respiratory disease patients. *Intern Med*, 2008; 47: 1189-1197.

T. A. Reichert, L. Simonsen, A. Sharma, S. A. Pardo, D. S. Fedson, and M. A. Miller. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol* 2004; 160 (5): 492-502.

Talbot HK, et al. Association between obesity and vulnerability and serologic response to influenza.

The ANZIC Influenza Investigators. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*. 2009 Nov 12; 361(20): 1925-34.

Vaccination in older adults. *Vaccine*. 2012 Jun 6; 30(26): 3937-43.

Valdez R, Venkat Narayan K.M, Geiss LS, and Engelgau MM. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-hispanic black and white US adults. *Am J Public Health* 1999; 89(11): 1715-21.

Van Kerkhove MD, Vandemaele KAH, Shinde V et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pool analysis. *Plos Medicine* 2011; 8(7): 1-12.

Vardeny O, Moran JJ, Sweitzer NK, Johnson MR, Hayney MS Decreased T-cell responses to influenza vaccination in patients with heart failure. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(1): 10-6.

Villagrasa JR, Moratilla L, Sanz C , Morán M, Fernández MJ, Pastor V. ¿Por qué no se vacuna contra la gripe el personal de un hospital? *Medicina Preventiva*. 2003; 9 (4): 7-13.

Warren-Gash, Charlotte, Liam Smeeth, and Andrew C Hayward. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases* 2009; 9(10): 601-10.

Wicker S et al. Influenza vaccination compliance among health-care workers in a german university hospital. *Infection* 2009, 37, 197 -202.

Wong CM, Yang L, Chan E, Chan KH, Hedley AJ, Peiris JS. Influenza-associated hospitalisation. *Hong Kong Med J* 2009; 15(Suppl 9): 35-7.

Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and effectiveness of influenza vaccination. *Chest* 2004; 125 (6): 2011-2020.

VACUNACIÓN DE LOS GRUPOS DE RIESGO FRENTE AL VIRUS DE LA GRIPE

DOCUMENTO DE CONSENSO 2012

de Sociedades Científicas Españolas,
Consejo General de Enfermería y
Grupo de Estudio de la Gripe

Coordinación: R. Cisterna

