

VACUNACIÓN EN EL ENFERMO RESPIRATORIO

I. Alfageme Michavila, N. Reyes Núñez, M. Merino Sánchez.

Sección de Neumología. Hospital Universitario Valme. Sevilla.

INTRODUCCIÓN

Las vacunas previenen gran cantidad de enfermedades infecciosas que han ocasionado importante morbimortalidad entre los humanos y se han incorporado en la prevención de las enfermedades infectocontagiosas de la infancia¹. Aunque en España el régimen de vacunaciones varía de una a otra comunidad Autónoma, el Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP)² recomienda un calendario de vacunación teniendo en cuenta las modificaciones de las fichas técnicas de los diversos preparados vacunales, las publicaciones científicas aparecidas en la bibliografía especializada, y el parecer expresado tanto por la administración sanitaria como por ponentes de reuniones científicas y pediatras. Sin embargo el uso de vacunas en adultos, a pesar de ser altamente recomendable en algunos casos está menos arraigado entre los propios profesionales y exceptuando contadas circunstancias profesionales o de alto riesgo, no existe una recomendación aceptada entre los profesionales en cuanto a la vacunación de adultos. Recientemente la Sociedad de Medicina Primaria³ ha hecho una recomendación de las vacunas que deben recibir los adultos y entre éstas se encuentran la vacuna frente a tétanos, difteria, gripe y antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (VAN-23). Los enfermos con enfermedades respiratorias crónicas como EPOC, Fibrosis quística, bronquiectasias e incluso asma deben seguir estas recomendaciones.

VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL

La gripe es un importante problema de salud, por la mortalidad que puede provocar y por los costes económicos y sociales que origina⁴. La proporción de población afectada durante las epidemias anuales oscila en el 5-15% y es superior al 50% en grupos cerrados como

asilos⁵. El virus causante de la gripe tiene una elevada capacidad de experimentar variaciones en sus antígenos de superficie, que implican la aparición de nuevos virus frente a los que el ser humano no tiene protección. Durante el pasado siglo se produjeron 3 grandes pandemias gripales, todas ellas causadas por virus del tipo A, correspondiéndose con la aparición de los subtipos H1N1-1918, "gripe española", H2N2-1957, "gripe asiática" y H3N2-1968, "gripe de Hong Kong". Las características comunes de las pandemias son: la emergencia o aparición de un virus gripal tipo A "nuevo o diferente", en los antígenos hemaglutinina y/o neuraminidasa, a las cepas humanas previamente circulantes; la existencia de una elevada proporción de la población mundial desprotegida y la elevada capacidad de la cepa emergente para transmitirse entre personas y producir enfermedad clínica. No es posible predecir la próxima pandemia, lo que imposibilita poder disponer de vacunas anticipadamente e incide en la necesidad de contar con sistemas de vigilancia de la gripe que permitan una rápida detección e intervención.

La cobertura con vacuna antigripal ha aumentado de manera importante en los últimos 10 años, pero aún no tienen acceso a ella todas las personas de alto riesgo definidas por la OMS⁶. Dado que los niños pequeños pueden presentar formas graves de la enfermedad, algunos países han empezado a incluir asimismo la vacunación de los niños en sus políticas nacionales contra la gripe. La vacunación infantil no sólo podría disminuir su carga de morbilidad, sino también reducir la transmisión a las personas mayores o con riesgo elevado⁷. Como paradoja encontramos en nuestro medio, unas tasas de vacunación deficiente en la población mayor de 65 años y del 30% en los menores de 65 años con factores de riesgo^{8,9}. Sin embargo entre los pacientes con EPOC, una encuesta realizada en atención primaria en 10.711 pacientes encontró una tasa de vacunación del 87%¹⁰, aunque el objetivo sería que se vacunara al menos el

Recibido: 19 de noviembre de 2005. Aceptado: 21 de noviembre de 2005

Correspondencia:
Inmaculada Alfageme
Bobby Deglane, 5, 3D
41001 Sevilla
ialfageme@separ.es

90% de la población anciana. Si valoramos nuestro propio convencimiento acerca de la efectividad de la vacuna, los datos de inmunización del personal sanitario son los más tristes de todos^{9,10}. Los profesionales sanitarios tenemos el deber ético y profesional de velar por la salud de nuestros pacientes y, entre otras posibilidades de actuación, está la de nuestra propia inmunización con la vacuna antigripal.

Casi todos los estudios de pacientes con enfermedad respiratoria crónica relacionados con la vacunación antigripal se refieren a pacientes con Enfermedad Pulmonar Crónica Obstructiva (EPOC), Fibrosis Quística (FQ) y asma¹¹. No existen recomendaciones específicas para otras enfermedades respiratorias crónicas. La principal evidencia que justifica la recomendación de la vacuna antigripal en enfermos crónicos proviene de estudios observacionales^{12,13}. Un metaanálisis de 20 estudios de cohortes en ancianos vacunados mostró una reducción del 56% en enfermedad respiratoria, del 53% en neumonía, del 50% en hospitalización y un 68% en fallecimientos de cualquier causa durante los brotes de gripe¹⁴. Como en todos los estudios observacionales existe la imposibilidad de evitar el sesgo de selección. Una revisión sistemática¹⁵ encontraba la vacuna efectiva en adultos sanos y niños; demostró que la vacuna no producía exacerbaciones en pacientes con asma pero no era concluyente en la valoración de la eficacia en prevenir exacerbaciones en pacientes con EPOC, asma y FQ. Estos hallazgos no invalidan las recomendaciones actuales, puesto que no todas las exacerbaciones de estos pacientes son debidas a la gripe. Al contrario, hay una tendencia a hacer extensible la vacunación antigripal a grupos de personas cada vez más amplios y a mejorar la difusión de las campañas estacionales⁹. La evaluación coste-beneficio ha confirmado la eficacia de la vacuna contra la gripe al reducir la morbilidad y la mortalidad asociada a la epidemia por influenza y los gastos sanitarios derivados de la misma. Un ensayo clínico en pacientes con EPOC demostró que la vacuna es altamente efectiva en la prevención de la enfermedad respiratoria aguda (ERA) relacionada con la gripe, independientemente del grado de EPOC, pero no previno otras ERA no gripales, por lo que la efectividad de la vacunación antigripal en esta población, dependerá de la proporción de ERA-gripal que contribuye al total de las ERA que presentan los pacientes con EPOC¹⁶.

Aunque no existen recomendaciones específicas, parece evidente que los pacientes con FQ pueden beneficiarse de la inmunización ante determinadas enfermedades al igual que los sujetos de su misma edad. La vacuna antigripal se recomienda de forma anual en pacientes con FQ mayores de 6 meses por el European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Vaccination Group¹⁷. Aunque en una revisión sistemática de 3 estudios que incluían a 115 pacientes (el 66% de 1-13 años), los resultados no fueron concluyentes; la incidencia de efectos secundarios fue elevada pero poco importante y la vacuna

generó una tasa de anticuerpos en suero adecuada pero sin otros beneficios clínicos, concluyendo que son necesarios estudios con un diseño específico que valore la efectividad de la vacuna antigripal en estos pacientes¹⁸.

Otro grupo de pacientes incluidos en la población susceptible de mejorar con la administración de la vacuna antigripal son los pacientes en tratamiento con quimioterapia (QM) por neoplasias¹⁹, por la ausencia de complicaciones y la alta efectividad como ya se demostró en pacientes con neoplasia de colon avanzada en tratamiento con QM que presentaron menos diagnósticos de gripe y neumonías, menos interrupción de la QM y mayor supervivencia²⁰.

El objetivo de la vacunación es doble: impedir la circulación del virus dentro de la comunidad y proteger a las personas con un alto riesgo de padecer las complicaciones de una gripe. Las indicaciones de la vacunación antigripal se recogen en la Tabla 1. La vacunación se realizará anualmente, con las cepas recomendadas por la OMS (con cepas detectadas epidemiológicamente el año anterior). La vacuna se fabrica a partir de virus cultivados en embriones de gallina que posteriormente son inactivados. La vacuna de la gripe contiene tres cepas (dos de tipo A y una tipo B) que representan los virus que más probablemente circulan en el invierno siguiente. La mejor época de vacunación es en octubre y noviembre, aunque vacunarse después también puede ofrecer protección. La dosis dependerá de la edad del sujeto que se vaya a vacunar: una sola dosis en el caso de adultos y en el caso de niños no vacunados previamente, menores de 9 años (a partir de los 36 meses de edad), se aconsejan dos dosis separadas por un mes de intervalo para conseguir valores de protección adecuados.

La efectividad de la vacuna depende de la inmunocompetencia del receptor de la vacuna y de la coincidencia antigénica entre la vacuna y el virus circulante. Si se da una buena coincidencia antigénica entre las cepas de la vacuna y las circulantes, las vacunas inactivadas de gripe muestran una eficacia frente a enfermedad confirmada por laboratorio de aproximadamente un 70-90% en adultos sanos²¹. En general, los ancianos tienen una menor función fagocitaria y una menor cantidad de respuesta inmune a la vacuna que las personas más jóvenes.

Las contraindicaciones de la vacuna son la hipersensibilidad a proteínas del huevo o pollo y la historia de hipersensibilidad a los aminoglucósidos utilizados durante la producción de la vacuna y a los excipientes incluidos en las vacunas. En el caso de presentar enfermedad febril o infección aguda, se recomienda aplazar la vacunación unos días. Las vacunas actuales presentan menos efectos adversos que las antiguas vacunas de gripe completas. Puede administrarse a la vez que otras vacunas en distintas extremidades aunque las reacciones adversas pueden intensificarse. Las más frecuentes, que suelen desaparecer sin tratamiento en 1-2 días son: locales en la zona de inyección (enrojecimiento, inflamación, dolor) en el 10-64% de los vacunados y las reacciones

sistémicas (fiebre, malestar, escalofríos, cefalea, mialgia, artralgia). Otras mucho menos frecuentes son: neuralgia, convulsiones, vasculitis, encefalomiелitis, neuritis y síndrome de Guillain Barré (1/1.000.000) pero se considera que los beneficios de la vacuna superan a los riesgos, por lo que debemos recomendarla a todos nuestros pacientes que deseen ponérsela.

VACUNA ANTINEUMOCOCICA DE POLISACÁRIDOS (VAN-23)

El *Streptococcus pneumoniae* es un grampositivo, capsulado, causante de múltiples patologías como bacteriemia, neumonía, meningitis y otitis. La cápsula es el principal factor de virulencia pero sólo 23 serotipos tienen un papel patogénico importante ya que son los responsables del 90% de estas infecciones. Coloniza las vías respiratorias superiores y en determinadas situaciones de pérdida de integridad del epitelio respiratorio pueden dar lugar a infecciones de vías bajas o pasar a la sangre. Una de las infecciones más características es la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), que constituye un problema sanitario de primera magnitud, ya que es una de las principales causas de mortalidad e ingreso hospitalario²². La neumocócica sigue siendo la etiología más frecuente^{23,24,25} entre estas NAC y la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en los países desarrollados es de 50-60 casos por 100.000 habitantes y año²⁶. El riesgo de infección neumocócica es superior en pacientes ancianos, mayores de 60 años, personas con enfermedades crónicas, individuos asplénicos, inmunodeprimidos, infectados por el VIH y los individuos internados en instituciones²⁷. También hay que destacar el incremento de resistencias del neumococo a los antibióticos de uso más frecuente, como penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, cotrimoxazol y quinolonas. La VAN-23 no produce memoria inmunológica y la respuesta inmunitaria que induce es menor en inmunodeprimidos. Los datos disponibles sobre la eficacia/efectividad son uno de los puntos más controvertidos. A partir de cuatro metaanálisis publicados^{28,29,30,31} se desprende que la VAN es eficaz en personas inmunocompetentes para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía bacteriémica. Respecto a la eficacia en mayores de 65 años³² e inmunodeprimidos y/o de alto riesgo para enfermedad neumocócica, los datos son contradictorios. Los estudios realizados hasta la actualidad sólo han podido valorar la neumonía neumocócica con bacteriemia que solo ocurre en el 10%-20% de pacientes con neumonía neumocócica²⁸, esto infravalora la efectividad de la VAN puesto que el escaso número de casos de bacteriemia ha hecho que en la mayor parte de estudios prospectivos no se alcance un nivel estadístico suficiente para reconocer su eficacia, mientras que los estudios retrospectivos y los metanálisis sí encuentran una efecti-

vidad demostrada en las enfermedades respiratorias crónicas. Hay escasos estudios realizados en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas^{33,34} el más extenso publicado recientemente por Alfageme³⁵ y realizado en pacientes con EPOC ha demostrado una eficacia de la vacuna del 76% (95% CI, 20, 93) en pacientes menores de 65 años y del 91% (95% CI, 35, 99) en los que además tenían una obstrucción grave del flujo aéreo. En pacientes asmáticos³⁶ se ha descrito un riesgo de padecer enfermedad invasiva neumocócica doble al de los sujetos controles, lo que a juicio de estos autores justificaría añadir el asma a la lista de enfermedades que se beneficiarían de esta vacuna. En cuanto a los ancianos, si bien no se ha conseguido demostrar eficacia, si se ha demostrado que la vacuna es coste-eficaz³⁷ en estos pacientes puesto que tienen mayor riesgo de padecer neumonías, estas son más graves y con mayor porcentaje de hospitalización y muerte, por lo que hay que valorar la vacunación en estos pacientes comparándolo con otras intervenciones sanitarias.

Las indicaciones se recogen en la Tabla 2³⁸, en general son aplicables a cualquier adulto o niño mayor de 2 años con alto riesgo de morbimortalidad por neumococo. En personas mayores de 65 años o en aquellos que estén o vayan a ser institucionalizados las autoridades sanitarias españolas (Ministerio de Sanidad) no la recomiendan. Sin embargo, y dado que la política vacunal es competencia de las comunidades autónomas, la decisión de vacunar a este grupo etario difiere en cada comunidad y actualmente están vacunando sistemáticamente a los mayores de 65 años las comunidades de Cataluña, Galicia, Comunidad Valenciana y Cantabria. La dosis a administrar es de 0,5 ml por vía intramuscular o subcutánea y se puede simultanear con otras vacunas, siempre que el lugar de inoculación sea diferente. La revacunación no se recomienda de forma rutinaria; sólo se administrará una dosis de revacunación en individuos vacunados hace más de 5 años y en las siguientes circunstancias: en personas mayores de 65 años, que recibieron por alguna indicación especial, la primera dosis antes de los 65 años y en personas con alto riesgo de infección neumocócica grave (asplenia, fallo renal crónico, síndrome nefrótico, u otras condiciones asociadas con inmunosupresión)³⁹.

Aun con las dudas que genera su eficacia, las dos estrategias para hacer frente a las infecciones neumocócicas son la utilización racional de los antibióticos y el uso de vacunas⁴⁰.

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA CONJUGADA HEPTAVALENTE

La VAN-23 no crea memoria inmunológica y es ineficaz en niños menores de 2 años, por ello se han desarrollado vacunas conjugadas; la comercializada en

España conjuga los serotipos 4-6B-9V-14-18C-19F-23F con un *carrier* proteico (CRM 197, que es una mutante atóxica de toxina diftérica); de esta forma la convierte en un antígeno T-dependiente, más inmunógena y generadora de memoria. Las indicaciones se recogen en la Tabla 3 y está aprobada para vacunación sistemática en Estados Unidos, Canadá, Sudáfrica y Finlandia. Se administra por vía intramuscular en 3 dosis en menores de 6 meses con intervalo de al menos un mes entre ellas y una cuarta dosis a los 24 meses. En niños de 7-11 meses: 2 dosis de 0,5 ml con intervalo de al menos un mes con una tercera dosis a los 24 meses y en niños de 12-23 meses: 2 dosis con al menos 2 meses de intervalo entre ambas. Puede administrarse conjuntamente con otras vacunas en lugares diferentes, aunque esto incrementa los efectos secundarios. Los efectos secundarios son locales y aparecen en el 10-15% de los casos, el efecto sistémico más frecuente es la fiebre en la cuarta parte de los vacunados.

La eficacia de esta vacuna se demostró en el estudio Kaiser⁴¹ realizado en 37.868 niños con una eficacia del 97% (IC del 95%, 82-99) en la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva. Posteriormente se demostró una eficacia del 57% en la prevención de la otitis media aguda (OMA)⁴² ocasionada por los serotipos incluidos en la vacuna, disminuyendo al 34% para la OMA producida por cualquier neumococo y del 6% en la reducción de los episodios de OMA de cualquier etiología. Un reciente análisis ha señalado la disminución de enfermedad neumocócica invasiva en el grupo de edad vacunado, en los niños más mayores y en los adultos, como una consecuencia del descenso de transmisión de los gérmenes por estos niños, igualmente se apreció un incremento en la enfermedad causada por serotipos no incluidos en la vacuna (efecto de sustitución) aunque era pequeño comparado con el efecto de descenso en los serotipos de la vacuna⁴³.

TABLA 1
RECOMENDACIONES ACTUALES DE UTILIZACIÓN DE LA VACUNA ANTIGRI PAL REALIZADA POR EL PLENO DEL CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD^{38,39}

GRUPOS CON ALTO RIESGO DE PADECER COMPLICACIONES GRI PALES:

- Personas de 65 o más años de edad*.
- Ingresados en residencias de ancianos o en otros centros que prestan asistencia a enfermos crónicos de cualquier edad.
- Niños/as y adultos con enfermedades crónicas cardiovasculares o pulmonares, incluyendo cardiopatías congénitas, insuficiencia cardíaca y valvulopatías, accidente cerebrovascular, insuficiencia respiratoria grave, asma y mucoviscidosis).
- Niños/as y adultos que hayan precisado seguimiento médico periódico u hospitalización en el año precedente, por enfermedades metabólicas crónicas (incluyendo diabetes mellitus), insuficiencia renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión (incluyendo la originada por fármacos).
- Niños/as y adolescentes (de 6 meses a 18 años), que estén en tratamiento prolongado con aspirina, por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye tras la gripe.

GRUPOS QUE PUEDEN TRANSMITIR LA GRIPE A PERSONAS CON ALTO RIESGO DE COMPLICACIONES GRI PALES:

- Personas que proporcionen cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo.
- Convivientes en el hogar, incluidos niños/as, de personas de alto riesgo.
- Personal que en su trabajo atienden a personas de alto riesgo o que prestan servicios comunitarios esenciales y en estos se incluye a:
 - Trabajadores en activo de más de 65 años*.
 - Médicos/as, enfermeros/as y otro personal intra y extrahospitalario, que atiendan a personas de alto riesgo (ancianos, trasplantados, personas con sida,...).
 - Personal empleado en asilos o en centros de cuidados de enfermos crónicos que tienen contacto directo con los residentes.
 - Personas que proporcionen cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo.
 - Trabajadores que prestan servicios comunitarios esenciales (policías, bomberos, protección civil, etc).

OTROS GRUPOS EN LOS QUE SE RECOMIENDA LA VACUNACIÓN:

- Estudiantes y otras personas en centros institucionales que comparten dormitorios comunes.
- Personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Alcohólicos
- Personas de alto riesgo, antes de un viaje al extranjero: en cualquier época del año a los que viajen al trópico y a los que viajen de abril a septiembre al hemisferio sur.

* En alguna Comunidad Autónoma se ha ampliado la edad de vacunación a los 60 años.

TABLA 2
 RECOMENDACIONES ACTUALES DE UTILIZACIÓN DE LA VACUNA ANTINEUMOCÓCICA
 POLISACÁRIDA DE 23 SEROTIPOS REALIZADA POR EL PLENO DEL CONSEJO INTERTERRITORIAL
 DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD^{38,39}

-
- Pacientes ancianos que viven en instituciones cerradas.
 - Personas inmunocompetentes y niños mayores de 2 años con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones debido a enfermedades crónicas (cardiovasculares, respiratorias, diabetes mellitus, cirrosis, alcoholismo, fístulas de LCR).
 - Individuos inmunocomprometidos y niños mayores de 2 años con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones (por ejemplo, asplenia anatómica o funcional, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme, o en circunstancias específicas como trasplante de órganos asociados con inmunosupresión)
 - Personas con infección por VIH sintomática o asintomática.
 - Personas con implante coclear o que van a recibir uno.
 - Algunas Comunidades Autónomas incluyen en sus recomendaciones la vacunación sistemática a la población de ≥ 60 años (u otros rangos de edad),
-

TABLA 3
 RECOMENDACIONES DE UTILIZACIÓN DE LA VACUNA ANTINEUMOCÓCICA CONJUGADA
 HEPTAVALENTE APROBADAS POR LAS AUTORIDADES AMERICANAS²⁷ Y POR EL COMITÉ ASESOR
 DE VACUNAS (CAV) DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA (AEP)²

-
- Todos los niños de 0-24 meses de edad²
 - Niños de 24-59 meses de edad pertenecientes a las siguientes categorías:
 - Anemia falciforme, aplasia congénita/funcional.
 - Infección VIH.
 - Enfermedades crónicas: cardíacas, pulmonares, diabetes, fístulas de LCR
 - Inmunodeficiencias congénitas, adquiridas, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, tumores, leucemias, quimioterapia, radiaciones y trasplante.
 - Debe considerarse en niños de 24-59 meses si presentan las siguientes circunstancias:
 - Pertenencia a grupos étnicos con elevada incidencia de infección neumocócica
-

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology & Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, eds. 8th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2004.
2. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2005. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 158 – 160.
3. Farjas Abadía P, Zubizarreta Alberdi R, Louro González A, Suárez Rodríguez B. Manual de Vacunaciones del Adulto. Edita: Casitérides SL. 2003
4. Grupo de consenso sobre gripe. Asociación española de Vacunología. Conferencia de Consenso sobre Gripe. Ed Asociación Española de Vacunología. 2005; 64-88.
5. Álvarez Pasquín MJ, Pericas Bosch J, Gómez Marco JJ. La gripe: esa sobrecarga de trabajo que nos asalta cada año. *Aten Primaria*. 2005; 36:295-6.
6. Álvarez Pasquín MJ, Batalla Martínez C, Comín Bertán E, Gómez Marco JJ, Mayer Pujadas MA, Pericas Bosch J, et al. Prevention of infectious diseases. *Aten Primaria*. 2003; 32 Supl 2:57-76.
7. Arístegui J, Farjas P, Domínguez A, Pérez Breña P, Portela A, Salmerón F, et al. Asociación Española de Vacunología. Conferencia consenso sobre gripe. [citado jun 2005]. Disponible en: <http://www.aev.es/ae/html/biblio/biblio01.htm>
8. Schwarz Chavarri G, Pedrera V, Ortuno López JL, Orozco BD, Gil V, Pastor Climent MA. Influence of physician and physician list characteristics on influenza vaccination rates in older people in a health care area in the community of Valencia, Spain. *Aten Primaria*. 2004; 34:336-42.
9. Mayo ME, Hernández V, Sierra Moros MJ, Pachón I, Carrasco GP, Gil V, et al. Evolution of the degrees of influenza vaccine (flu shot) coverage in Spain throughout the 1993-2001 period. Analysis by Autonomous Communities. *Rev Esp Salud Publica*. 2004; 78:481-92.
10. Jiménez-García R, Ariñez-Fernandez MC, Garcia-Carballo M, Hernández-Barrera V, Gil de Miguel A, Carrasco-Garrido P. Influenza vaccination coverage and related factors among Spanish patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Vaccine* 2005; 23:3679-3686.
11. Middleton DB, Zimmerman RK, Mitchell KB. Childhood vaccine schedules and procedures, 2005. *J Fam Pract* 2005; 54: S16-S25.
12. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998; 158:1769-76.
13. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in

- elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999; 130:397-403.
14. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123:518-27.
 15. Van der Wouden JC, Bueving HJ, Poole P. Preventing influenza: an overview of systematic reviews. *Respir Med*. 2005 Nov;99(11):1341-9
 16. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrui W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; 125:2011-20.
 17. Malfroot A, Adam G, Ciofu O, Doring G, Knoop C, Lang AB, et al; European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Vaccination Group. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2005; 4(2):77-87.
 18. Tan A, Bhalla P, Smyth R. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001753
 19. Melcher L. Recommendations for Influenza and Pneumococcal Vaccinations in People Receiving Chemotherapy. *Clinical Oncology* 2005; 17: 12-15.
 20. Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1161-1166
 21. World Health Organization. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2002; 28:230-9.
 22. Torres A, Soler N. Evaluación de la etiología y del abordaje terapéutico de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)* 2001;116:179-81.
 23. Mirete Ferrer C, Gutiérrez Rodero F, Rodríguez Díaz JC, Royo García G, Shum Fhunk C, Martín Hidalgo A. Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad tratada ambulatoriamente. Utilidad de un protocolo diagnóstico con pruebas microbiológicas convencionales y detección de antígenos de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* en orina. *Med Clin (Barc)* 2001;117:657-9.
 24. Álvarez Gutiérrez FJ, Del Castillo Otero D, García Fernández A, Romero Romero B, Del Rey Pérez JJ, Solo Campos G, et al. Estudio prospectivo de 221 neumonías adquiridas en la comunidad seguidas de forma ambulatoria. Etiología y evolución clinicorradiológica. *Med Clin (Barc)* 2001;116:161-6.
 25. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderias L, et al; Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Area de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)-SEPAR. Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2005;41:272-89.
 26. Vaqueiro Subirats M, Sampere Valero M, Font Creus B, Serrate Sanmiguel G, Fontanals Aymerich D, Segura Porta F. Bacteriemia neumocócica en pacientes mayores de 65 años. Estudio de 161 casos. *Med Clin (Barc)* 2001;241-5.
 27. CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49(RR-09):1-38.
 28. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:2666-77.
 29. Hutchinson BG, Oxman A, Shannon H, Lloyd S, Altmayer C, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can Fam Physician* 1999;45:2381-93.
 30. Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Family Practice* 2000;1:1.
 31. Cornu C, Yzébe D, Leophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001; 19:4780-90.
 32. Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19:353-363.
 33. Leech JA, Gervais A, Ruben FL. Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* 1987; 136: 361-365.
 34. Franzen D. Clinical efficacy of pneumococcal vaccination – a prospective study in patients with longstanding emphysema and/or bronchitis. *Eur J Med Res* 2000; 5:537-540.
 35. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2005 Oct 14; [Epub ahead of print] PMID: 16227328
 36. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005; 352:2082-2090.
 37. Jackson L. A., Neuzil K. M., Yu O., Benson P., Barlow W. E., Adams A. L., et al, the Vaccine Safety Datalink. Effectiveness of Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1747-1755.
 38. Pachón del Amo I. Calendario de vacunación infantil y Recomendaciones de vacunación en adultos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004; 28: 81-88.
 39. Vacunación de adultos, 2004. Documento de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo. Documento Aprobado por la Comisión de Salud Pública, con fecha: 29 de septiembre de 2004.
 40. Gómez Marco JJ, Canals Aracil M, González Martínez MC, Antona Casado J, Benito Poveda A. Inmunización: saltos al futuro. Vacunas neumocócicas: problemas y soluciones. *Aten Primaria*. 2003;31:55-60.
 41. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al, and the Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;18:187-95.
 42. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
 43. Direct and Indirect Effects of Routine Vaccination of Children With 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Incidence of Invasive Pneumococcal Disease United States, 1998-2003. *MMWR*. 2005;54:893-897.