Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base[◊, Δ]

Juan José Picazo[1]
Fernando González-Romo[1]
Amós García Rojas[2]
Emilio Peréz-Trallero[3]
Pedro Gil Gregorio[4]
Rafael de la Cámara[5]
María Luisa Morató[6]
Alejandro Rodríguez[7]
José Barberán[8]
Vicente Domínguez Hernández[9]
Manuel Linares Rufo[10]
Isabel Jimeno Sanz[11]
José María Portolés[12]
Francisco Sanz Herrero[13]
Javier Espinosa Arranz[14]
Valle García-Sánchez[15]
María Galindo Izquierdo[16]

[1]Sociedad Española de Quimioterapia, Infección y Vacunas (SEQ)
[2]Asociación Española de Vacunología (AEV)
[3]Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)
[4]Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG)
[5]Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)
[6]Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC)
[7]Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)
[8]Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
[9]Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)
[10]Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)
[11]Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)
[12]Sociedad Española de Nefrología (SEN)
[13]Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)
[14]Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
[15]Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD)
[16]Sociedad Española de Reumatología (SER)

RESUMEN

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) supone un grave problema de salud entre los adultos con determinadas condiciones y patologías de base, entre los que destacan los inmunodeprimidos y algunos inmunocompetentes, que les hacen más susceptibles a la infección y favorecen cuadros de mayor gravedad y peor evolución. Entre las estrategias para prevenir la ENI se encuentra la vacunación, aunque las coberturas vacunales en este grupo son más bajas de lo deseable. Actualmente, existen 2 vacunas disponibles para el adulto. La vacuna polisacárida (VNP23), que se emplea en mayores de 2 años de edad desde hace décadas, es la que mayor número de serotipos (23) incluye, pero no genera memoria inmunitaria, los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo, provoca un fenómeno de tolerancia inmunitaria y no actúa sobre la colonización nasofaríngea. La vacuna conjugada (VNC13) puede emplearse desde lactantes hasta la edad adulta (la indicación en mayores de 18 años ha recibido la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento en julio de 2013) y genera una respuesta inmunitaria más potente que la VNP23 frente a la mayoría de los 13 serotipos en ella incluidos. Las 16 Sociedades Científicas más directamente relacionadas con los grupos de riesgo para padecer ENI han trabajado en la discusión y elaboración de una serie de recomendaciones vacunales basadas en las evidencias científicas respecto a la vacunación anti-neumocócica en el adulto con condiciones y patología de base que se detallan en este documento. Se trata de un documento "vivo" que seguirá actualizándose ante nuevas evidencias científicas disponibles.

PALABRAS CLAVE, Enfermedad Neumocócica Invasiva, neumococo, *S. pneumoniae*, vacunación, adulto, patología de base, grupo de riesgo, consenso.

LOS 10 PUNTOS CLAVE

1. La infección neumocócica y en especial la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) es una importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo.
2. La ENI se puede presentar en diferentes formas clínicas entre las que la neumonía bacteriémica es la más frecuentemente comunicada. Determinadas condiciones y enfermedades concomitantes subyacentes aumentan el riesgo de ENI y su evolución.
3. La prevención de la infección neumocócica mediante vacunación puede contribuir positivamente en la disminución de las resistencias de *Streptococcus pneumoniae* a los antibióticos que se venía constatando antes de la introducción de la vacunación conjugada infantil.
4. La vacuna polisacárida (VNP23), que se emplea en mayores de 2 años de edad desde hace décadas, es la que mayor número de serotipos (23) incluye, pero no genera memoria inmunitaria, los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo, provoca un fenómeno de tolerancia inmunitaria, no actúa sobre la colonización nasofaríngea y no ha mostrado efectividad vacunal en estos grupos de riesgo en Reino Unido a pesar de coberturas vacunales del 75%.

Correspondencia:
Juan J. Picazo
Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid
E-mail: jpicazo@seq.es

◊Este documento está avalado por las 16 Sociedades Científicas indicadas.

ΔLas recomendaciones de este documento están basadas en los datos y resultados de los estudios disponibles hasta el momento de la publicación. El documento podrá, eventualmente, irse actualizando de acuerdo a las nuevas evidencias científicas disponibles. Dichas actualizaciones serán aprobadas previamente por todas las Sociedades Científicas firmantes y publicadas en sus páginas web indicando en el pie de página el número de la versión y la fecha de la actualización.

5. La vacuna conjugada (VNC13) puede emplearse en cualquier edad a partir de las 6 semanas de vida, genera memoria inmunitaria y una respuesta inmunitaria más potente que la vacuna polisacárida.
6. Aunque actualmente aún son deseables un mayor número de estudios sobre el efecto protector para la infección neumocócica en los adultos con patología de base de ambas vacunas, es predecible un claro beneficio, especialmente con la vacuna conjugada (VNC13).
7. Probablemente, la medida más costo-efectiva en los países de nuestro entorno para prevenir la morbilidad y mortalidad asociada a la infección neumocócica en los adultos con patología de base sea la que se obtiene vacunando a los niños (protección indirecta). En ausencia de una vacunación sistemática de la población infantil, la utilización de la VNC13 parece estar justificada en sujetos con inmunodeficiencias y en alguna otra patología de base.
8. Entre los grupos de riesgo se consideró susceptibles de vacunación los sujetos con asplenia anatómica o funcional, fístulas de LCR, implantes cocleares e inmunodeprimidos: Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, enfermedad renal crónica estadio 4-5 y estadio 3 con riesgo aumentado (síndrome nefrótico, diabetes mellitus o tratamiento con inmunosupresores), trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas, tratamiento quimioterápico o inmunosupresor, infección por VIH, enfermedad reumatológica inflamatoria autoinmune y enfermedad inflamatoria intestinal (incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).
9. También se consideró susceptibles de vacunación los sujetos inmunocompetentes con otras patologías de base, o factores de riesgo, como: Enfermedad respiratoria crónica (incluye EPOC, asma grave y patología intersticial difusa pulmonar), enfermedad hepática crónica (incluye cirrosis), enfermedad cardiovascular crónica (incluye cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva y accidente cerebrovascular), diabetes mellitus en tratamiento con ADO o insulinodependientes, tabaquismo y abuso del alcohol.
10. Las 16 Sociedades Científicas firmantes de este Consenso consideran que los adultos con las patologías de base enumeradas en los puntos clave 8 y 9 deben vacunarse frente a neumococo y recibir, preferentemente, al menos, 1 dosis de VNC13 que se administrará siempre antes que VNP23 en aquellos casos en los que la revacunación con ésta esté indicada.

OBJETIVO/JUSTIFICACIÓN

Desde junio de 2010 se encuentra disponible en España la vacuna conjugada frente a 13 serotipos de *S. pneumoniae* cuya indicación para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) fue ampliada a adultos de 50 años o más por la Agencia Europea del Medicamento en octubre de 2011[1]. El 30 de mayo de 2013 el *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) publicó su opinión positiva respecto a la ampliación de indicación a cualquier adulto de 18 años de edad en adelante[2] a lo que le siguió su aprobación definitiva por la EMA el 9 de julio de 2013[3].

Durante el año 2012 la Comunidad Autónoma de Madrid en julio[4]; las de Galicia[5] y Murcia[6], así como la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene[7] en septiembre; y el Grupo de trabajo del Área de tabaquismo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica en diciembre[8], y el País Vasco en marzo de 2013[9], publicaron la actualización de sus recomendaciones sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por indicaciones médicas, o pertenecientes a grupos de riesgo, entre los que la vacuna conjugada podría aportar un importante beneficio.

Dado el amplio rango de condiciones médicas que favorecen una mayor incidenicia de ENI, y la variable respuesta a las distintas vacunas antineumocócicas disponibles, es oportuno y necesario que todas las especialidades médicas implicadas, a través de sus respectivas Sociedades Científicas como principales órganos de expresión, colaboren juntas en evaluar y discutir las evidencias actuales y reunir sus recomendaciones respecto a las vacunas disponibles en un mismo documento de Consenso.

Este documento no pretende ser un exhaustivo ejercicio de revisión, pues existe numerosa literatura en esta área, sino exponer y simplificar de forma clara las bases para las recomendaciones finales realizadas por el grupo respecto a la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base. Se trata además de un documento "vivo", actualizable cuando nueva evidencia científica esté disponible, y accesible en internet a través de las páginas web correspondientes de las Sociedades Científicas participantes.

LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA COMO PROBLEMA SANITARIO

Epidemiología, carga de enfermedad y mortalidad

S. pneumoniae constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo[10]. Según estimaciones de la OMS, es responsable de 1,6 millones de muertes anuales, la enfermedad prevenible por vacunas que más mortalidad causa[10], siendo los más afectados los niños más pequeños y los adultos de mayor edad[11]. En España, donde *S. pneumoniae* es el agente patógeno más frecuentemente identificado en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), responsable hasta del 63,7% según series[12], durante el periodo 2003-2007, se registraron un total de 75.932 muertes por NAC en adultos de 50 años, o más, de edad[13]. La mortalidad asociada a la neumonía neumocócica oscila entre <1% en jóvenes adultos y el 10-30% en la neumonía bacteriémica del anciano[14]. En nuestro país, un estudio retrospectivo de 263 casos a lo largo de 10 años en un hospital de Madrid estimó una mortalidad del 12,5%[15]. Entre los estudios prospectivos sobre neumonía bacteriémica y no bacteriémica, uno en adultos, con 309 casos de neumonía neumocócica, encontró una mortalidad del 7,4%[16] y otro que incluyó

11.240 individuos de 65 años o mayores, procedentes de varios lugares de España, encontró una mortalidad del 13%[17].

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) representa la forma más grave de la enfermedad neumocócica y se define como la presencia de *S. pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otro fluido normalmente estéril[18]. La definición de ENI no incluye, por tanto, la neumonía salvo que se acompañe de bacteriemia. Las tasas de incidencia más elevadas de la ENI se dan en los grupos de edad extremos de la vida[19]. Según datos de nuestro país (2007-2009), la tasa de incidencia (TI) anual media en menores de 2 años es de 49,79 casos/10^5 habitantes y de 20,76 casos/10^5 habitantes a partir de los 65 años[20].

La ENI se puede presentar de diferentes formas clínicas, siendo la neumonía bacteriémica la forma de presentación más frecuentemente comunicada. En el adulto, el 60-87% de todos los casos de bacteriemia neumocócica son atribuibles a neumonías[21]. En nuestro país, según un estudio prospectivo, multicéntrico, de vigilancia hospitalaria de la ENI (Estudio ODIN), durante el periodo 2010-2012, de los 436 pacientes incluidos, 156 (35,8%) presentaron una neumonía no complicada, 147 (33,7%) una neumonía complicada (definida como neumonía con derrame pleural, y/o empiema, y/o afectación multilobar), 43 (9,9%) una meningitis, 31 (7,1%) una bacteriemia sin foco, 25 (5,7%) sepsis grave, 15 (3,4%) peritonitis y otras formas clínicas 31 pacientes (7,1%). Si bien la edad media fue de 62,7 años, más del 50% de los pacientes incluidos tenían menos de 65 años. Respecto al lugar de adquisición, el 78% fue comunitaria, el 15,3% asociada a cuidados sanitarios y un 6,7% nosocomial[22].

Uno de los principales cuadros clínicos que produce *S. pneumoniae* es la neumonía, especialmente la adquirida en la comunidad (NAC), pero la documentación microbiológica de ésta no es siempre posible y además solo un pequeño porcentaje produce bacteriemia por lo que no todos los casos pueden ser considerados ENI. La incidencia de NAC en nuestro país en mayores de 65 años se estima en 14 casos por 1000 personas-año (IC95% 12,7-15,3) y aumenta con la edad (29,4 casos por 1000 personas-año en mayores de 85 años)[17]. Además, comporta una importante carga pues hasta el 75% de los casos requiere ingreso hospitalario[17]. En España, de acuerdo a los datos nacionales del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), para la NAC, la tasa anual de incidencia estimada de hospitalizaciones durante el periodo 2003-2007 fue de 6,27 casos/1000 habitantes de al menos 50 años y de 10,29 casos/1000 habitantes de al menos 65 años, sin diferencias en las tasas de incidencia, mortalidad o letalidad a lo largo del periodo[13]. Las variables asociadas significativamente (p<0,002) a la hospitalización por NAC, según un estudio de Badalona, para el periodo 2008-2009, fueron la hepatopatía crónica (OR 5,9), el ictus (OR 5,9), la demencia (OR 3,5), la EPOC (OR 2,9) y la diabetes mellitus (OR 1,9). En este estudio el patógeno más frecuentemente identificado fue *S. pneumoniae* (57,5%; 34,7% en los pacientes ambulatorios y 71,9% en los pacientes hospitalizados, p>0,001)[23].

Condiciones y patologías de base como factor de riesgo

Además de la edad, se ha descrito que determinadas condiciones y enfermedades concomitantes subyacentes aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva y su evolución. Entre ellas destacan aquellas condiciones médicas que conllevan un estado de déficit inmunitario, o alteración de las defensas locales del órgano diana, tales como la enfermedad renal, hepática, respiratoria y cardiovascular crónica; los pacientes infectados por el VIH; pacientes en espera de trasplante de órgano sólido y trasplantados de órgano sólido y/o progenitores hematopoyéticos; pacientes bajo quimioterapia por tumor sólido o hematopatía maligna; pacientes con enfermedad autoinmune y tratados con corticoides, inmunosupresores o productos biológicos; pacientes diabéticos; con fístulas de líquido cefalorraquídeo, implantes cocleares así como pacientes con asplenia anatómica o funcional[11,24,25].

Una revisión de las historias clínicas de más de 22.000 pacientes hospitalizados por ENI en Inglaterra y Gales en 2008/2009 muestra que los principales factores de riesgo para padecer ENI en el grupo de edad entre 16 y 64 años son: la infección por VIH; la hepatopatía crónica; la enfermedad respiratoria crónica; y la inmunodepresión, en comparación con el sujeto sano en los que estimaron una tasa de incidencia de 5,2 casos por 10^5 habitantes[26]. Respecto a los sujetos de edad igual o superior a 65 años, el mayor riesgo se correspondió con los que padecían inmunodepresión (tabla 1)[26].

Tabla 1 **Odds Ratio (OR) y Tasas de Incidencia por 10^5 habitantes (TI) de padecer ENI por edad según patología de base en Inglaterra y Gales. Adaptado de Van Hoek et al.**[26]

	2-15 años		16-64 años		≥ 65 años	
	TI	OR	TI	OR	TI	OR
Sano	3,9	1	5,2	1	17,9	1
Asplenia anatómica o funcional	19	4,7	12	2,3	13	0,7
Enfermedad respiratoria crónica	50	12,7	91	16,8	91	5,1
Enfermedad cardiaca crónica	16	4,1	36	6,9	54	3
Enfermedad renal crónica	46	11,7	34	6,5	16	0,9
Enfermedad hepatica crónica	117	29,6	172	33,3	129	7,2
Diabetes	15	3,8	24	4,6	41	2,3
Inmunosupresión	162	41	88	17,1	209	11,7
Infección por VIH	398	100	316	61,2	95	5,3

En EE.UU., Kyaw et al.[27] también estimaron la incidencia de ENI en el adulto según enfermedad de base a partir de la revisión de los datos de vigilanica de la ENI del *Active Bacterial Core Surveillance* (ABC) del periodo 1999-2000, la tasa en adultos sanos estimada fue de 8,8 casos por 10^5 habitantes frente a 503,1 casos por 10^5 habitantes para el cáncer hematológico. Los factores que siguieron a éste como de mayor riesgo, sin ajustar la OR, fueron la infección por VIH/sida (que fue el principal con la OR ajustada), los pacientes con neoplasia de órgano sólido, el abuso del alcohol, la enfermedad cardiaca crónica, la enfermedad respiratoria crónica y, por último, la diabetes mellitus (tabla 2)[27]. Los pacientes infectados por el VIH parecen tener un riesgo especial para padecer ENI lo que está relacionado con el grado de inmunodepresión, con la edad superior a 64 años, y con no haber recibido nunca tratamiento antirretroviral[28]. En un 11% de los pacientes infectados por el VIHse describe ENI recurrente[29].

Los pacientes receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) constituyen uno de los grupos con mayor riesgo de ENI. La incidencia global de ENI en TPH alogénico es de 8,23 casos /1000 trasplantes, llegando a 20,8/1000 en los pacientes con enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónico[30]. En los pacientes receptores de TPH autólogo la incidencia es más baja, 3,8 casos/1000 trasplantes, pero claramente mucho mayor que la encontrada en población inmunocompetente[30].

El abuso del alcohol se ha asociado claramente con la neumonía neumocócica, relación que además es dosis-dependiente[31], y que favorece cuadros más graves que, incluso, en un estudio español se ha mostrado como factor de riesgo independiente de ingreso en UCI (OR 1,9; p=0,01)[32,33]. También se ha podido demostrar su relación con la ENI. En el estudio ODIN el 11,5% del total de pacientes adultos con ENI confirmada en 9 hospitales españoles entre 2010-2012 presentaba abuso del alcohol como comorbilidad (23,9% en el grupo entre 50 y 64 años)[34]. En un estudio a lo largo de 10 años con cerca de 19.000 pacientes se encontró una mortalidad atribuible a ENI en pacientes alcohólicos del 30% comparada al 17% en aquellos que no ingerían alcohol[35]. Los mecanismos fisiopatológicos propuestos para esta asociación son múltiples, el principal, y bien conocido, es la alteración funcional de los macrófagos alveolares[32,36], pero se suman otros como la alteración en la función de los leucocitos polimorfonucleares, los linfocitos B y los anticuerpos neutralizantes de endotoxinas que favorecen el desarrollo de la infección y la sepsis[37-39]. Por otro lado, a la alteración de la inmunidad presente en los desórdenes del uso del alcohol como factor independiente, en numerosas ocasiones se asocian otros factores que contirubyen al aumento de riesgo de infección como malnutrición, hepatopatía, mala higiene dental o tabaquismo activo[39,40].

Se ha descrito un mayor riesgo de infecciones bacterianas, de NAC y de ENI entre los fumadores, debido fundamentalmente a tres factores: la disminución del aclaramiento pulmonar y nasal, el aumento de la adherencia bacteriana y los cambios en las respuestas inmunes, innata y adaptativa, que operan en el grupo de fumadores[41-44]. El aumento de riesgo de neumonía neumocócica grave tras la exposición al tabaco por alteración del aclaramiento de *S. pneumoniae* por los macrófagos alveolares se ha comprobado en modelos animales. Nuorti et al analizaron a todos los sujetos inmunocompetentes que habían padecido ENI en diferentes ciudades de EE.UU. y Canadá. Se identificaron un total de 228 sujetos y se utilizaron 301 sujetos como controles. Los autores encontraron que la ENI se asoció significativamente con el consumo de tabaco con una OR de 4,1 (IC95% 2,4-7,3) (la asociación más fuerte de un factor de riesgo independiente) y un riesgo atribuible del 51%[45]. Además, había una relación dosis/respuesta positiva no solo con el número de paquetes/año consumido, sino también con el tiempo de abandono de consumo. En nuestro país, Almirall et al.[46] en un estudio de 2008 sobre una población de más de 800.000 personas identificaron, tras el análisis multivariante, al tabaquismo como factor de riesgo de NAC con una OR 1,48 (IC95% 1,14-1,86) en fumadores de más de 180 paquetes/año. Anteriormente, Almirall et al., ya habían descrito una relación dosis/respuesta entre el consumo de tabaco y la posibilidad de desarrollar NAC, así como el descenso del riesgo tras el cese del hábito tabáquico[47]. Otros estudios lo han encontrado como factor de riesgo independiente para sufrir NAC grave de etiología neumocócica con una OR 2,11 (IC95% 1,02-4,34, p=0,04) para sufrir shock séptico[48,49]. En la población con infección por el VIH el tabaquismo se ha descrito en varios estudios como el principal factor de riesgo para el desarrollo de neumonía bacteriana en la era del tratamiento antirretroviral combinado[50,51]. La intensidad del hábito tabáquico se cuantifica en

Tabla 2 **Odds Ratio (OR) y Tasas de Incidencia por 10^5 habitantes (TI) de padecer ENI según patología de base en EE.UU. Adaptado de Kyaw et al.[27]**

	TI	OR	(IC95%)	OR	(IC95%)
		no ajustado		ajustado	
Sano	8,8	1		1	
Tumor sólido	300,4	32,2	7,8-132,2	22,9	11,9-44,3
Tumor hematológico	503,1	52,2	7,9-345,6	38,3	15,9-92,2
Enfermedad cardiaca crónica	93,7	10,4	3,6-30,6	6,4	3,7-10,9
Enfermedad respiratoria crónica	62,9	6,9	1,7-28,1	5,6	3,2-9,9
Diabetes mellitus	51,4	5,8	1,6-21,0	3,4	1,8-6,4
Infección por VIH/sida	422,9	48,8	7,9-302,3	48,4	24,8-94,6
Abuso del alcohol	100,4	11,5	2,2-60,8	11,4	5,9-21,9

cigarrillos fumados al día dividido por 20 (un paquete) lo que se multiplica por los años de hábito y se expresa como años/paquete o paquetes/año. De acuerdo al grupo de estudio de tabaquismo de la SEPAR, el mayor riesgo de ENI y el mayor beneficio de su prevención se encuentra en el grupo de fumadores activos con una carga de 15 o más años/paquete sin comorbilidad; grupo de exfumadores con una carga de al menos 20 años/paquete y que llevan menos de 10 años sin fumar; y cualquier fumador independientemente de su edad, e intensidad y/o carga, que padece enfermedad respiratoria[8].

Además de la EPOC, entre las patologías respiratorias crónicas que parecen actuar como factor de riesgo se encuentra el asma. En un estudio sueco caso-control, con 4.058 casos de ENI y 40.353 controles, se estimó la OR de ENI para sujetos con diferentes enfermedades respiratorias. En sujetos entre 18-59 años, el asma se asoció a ENI con una OR de 4,9 (IC 95% 3,0-7,8) (tabla 3)[52]. No obstante, la problemática que presenta el asma son sus muy variables grados de afectación. Talbot et al estimaron el riesgo de ENI a partir de un estudio caso-control en el que se incluyeron 6.985 sujetos (635 casos y 6.350 controles) con asma de cualquier gravedad, la OR asociada a la ENI varió entre 2,3 (IC 95% 1,4-4) para los sujetos entre 2-4 años y 18-49 años hasta 4 (IC 95% 1,5-10,7) para los de edad comprendida entre 5-17 años[53]. No obstante, el grupo de alto riesgo (una o más hospitalizaciones o visitas a urgencias; uso de tratamiento de rescate o corticoides orales por periodos largos de tiempo o prescripción de 3 o más beta-agonistas el año anterior) es el más expuesto a sufrir ENI, cuya incidencia anual de ENI en pacientes sin otro factor de riesgo fue de 4,2/10.000. La incidencia para el asma moderado fue 2,3/10.000 (incidencia de 1,2/10.000 en pacientes sin asma). En un estudio finlandés con casi 1.300 pacientes y 13.000 controles de 18 y 49 años de edad entre 1995-2002, encontraron un riesgo muy elevado de ENI en pacientes asmáticos tanto de alto riesgo (OR 12,3; IC95% 5,4-28,0) como de bajo riesgo que definieron como aquellos que recibían fármacos pero sin requerir hospitalización en los 12 meses previos (OR 2,8; IC95% 2,1-3,6)[54].

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen un cierto grado de inmunosupresión y un riesgo aumentado de ingreso por infecciones así como una mayor estancia hospitalaria que las personas con función renal normal. Definimos ERC estadio 4 y 5 como aquella situación en la que el paciente mantiene un filtrado glomerular estimado inferior a 30 ml/min/1,73m^2 (entre 30-59 ml/min/1,73m^2 para el estadio 3)[55]. La medición del eFG se basa en la medición de creatinina sérica estandarizada y la aplicación de la formula CKD-EPI[55]. Los factores más relevantes del riesgo en la ERC son la presencia de proteinuria asociada y la progresión en la caída de eFG. Se estima que el 6,5% de los españoles padecen ERC3, el 0,27% ERC4 y el 0,03% ERC5[56]. En EE.UU. los pacientes con ERC tienen un riesgo 3 veces mayor de neumonía y 4 veces mayor de bacteriemia/sepsis que las personas con función renal normal. Por ello, las guías mundiales KDIGO (Kidney Disease Initiative Global Outcomes) publicadas en 2013, recomiendan que todos los adultos con ERC estadio 4-5 y aquellos en estadio 3 con riesgo aumentado (síndrome nefrótico, o DM o tratamiento con inmunosupresores) deben recibir la vacuna neumocócica salvo que esté específicamente contraindicada en su caso[57]. Sabemos que la respuesta vacunal en estos pacientes está reducida, y que la perdida de títulos es más rápida, lo que debe ser tenido en cuenta para las revacunaciones[57].

El grupo del departamento de Salud Pública de la Universidad de Oxford estudió retrospectivamente -partiendo de una base de datos cruzada de las historias clínicas hospitalarias de Oxford (1963-2008) y de las estadísticas hospitarias nacionales inglesas (1999-2008)- el riesgo de hospitalización por ENI de pacientes con enfermedades mediadas por el sistema inmunitario comparado a cohortes control[58]. Encontraron aumento de riesgo para lupus eritematoso sistémico [RR: 5,0 (IC95% 4,6-5,4)], poliarteritis nodosa [RR: 5,0 (IC95% 4,0-6,0)], anemia hemolítica autoinmune [RR: 4,9 (IC95% 4,4-5,3)], esclerodermia [RR: 4,2 (IC95% 3,8-4,7)], enfermedad de Addison [RR: 3,8 (IC95% 3,4-4,2)], diabetes mellitus [RR: 3,7 (IC95% 3,4-4,1)], esclerosis múltiple [RR: 3,7 (IC95% 3,5-3,8)], cirrosis biliar primaria [RR: 3,3 (IC95% 2,9-3,7)], síndrome de Sjogren [RR: 3,2 (IC95% 2,9-3,5)], artritis reumatoide [RR: 2,5 (IC95% 2,4-2,5)], enfermedad de Crohn [RR: 2,2 (IC95% 2,1-2,3)], anemia perniciosa [RR: 1,7 (IC95% 1,6-1,8)] y mixedema [RR: 1,6 (IC95% 1,6-1,6)][58]. El riesgo de infección neumocócica está aumentado en las enfermedades autoinmunes incluso en pacientes no sometidos a tratamiento inmunosupresor[58, 59].

Algunos estudios recogen el antecedente de neumonía neumocócica previa entre pacientes con infección neumocócica[34,60] e, incluso, la OMS llegó a incluirla entre sus indicaciones de vacunación con VNP23 en el año 1999 aunque no se encuentra en sus últimas recomendaciones y tampoco entre las del ACIP de EE.UU.[24, 61, 62]. En España, la Región de Murcia y el País Vasco han incluido en sus condiciones de financiación de VNC13 el antecedente de ENI previa confirmada[6, 9]. Cabe la posibilidad de que en la asociación entre neumonía previa y episodio de ENI posterior pueda haber un factor de confusión. En el momento actual, las evidencias científicas para realizar dicha recomendación de forma sistemática no parecen lo suficientemente fuertes. Dado que éste es un documento "vivo", se estudiará cuidadosamente cualquier

Tabla 3 **Odds Ratio (OR) por edad según patología respiratoria. Adaptado de Inghammar et al.**[52]

	18-59 años		60-79 años		≥ 80 años	
Patología respiratoria	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
EPOC	10,3	5,8-18	6,3	5,1-7,8	4,0	3,0-4,8
Asma	4,9	3,0-7,8	1,9	1,3-2,9	1,5	0,9-2,7
Fibrosis pulmonar	6,5	1,1-39,1	11,6	3,9-34,4	4,4	1,5-12,6

nueva evidencia científica al respecto, y tanto la indicación de ENI previa, como de neumonía neumocócica previa, podrían ser recomendadas en próximas actualizaciones.

La enfermedad subyacente, además de aumentar el riesgo de ENI, puede influir en el tipo de presentación clínica y su posterior evolución. Así, en nuestro país, según el estudio ODIN[63], la bacteriemia primaria y la meningitis son más frecuentes en el paciente que sufre algún tipo de inmunosupresión (Incluyendo: neoplasia; insuficiencia renal crónica/síndrome nefrótico; transplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas; tratamiento quimioterápico o inmunosupresor; inmunodeficiencia e infección por VIH/SIDA) en comparación con el paciente inmunocopetente, con una una letalidad significativamente superior (tabla 4)[63]. En un estudio holandés, el paciente esplenectomizado con meningitis neumocócica presentaba shock séptico en un 63% en comparación con el 24% en pacientes con bazo sano (p=0,02)[64]. En nuestro país, la tasa de mortalidad por ENI en el paciente esplenectomizado se ha descrito de hasta el 55%[65]. En el paciente infectado por el VIH en nuestro país, la mortalidad en el mes posterior al episodio de ENI alcanza el 25% habiendo ido aumentando de forma estadísticamente significativa desde el año 1996 hasta 2007[66]. La mortalidad por ENI también se ha comprobado mayor en pacientes cirróticos que en no cirróticos, sin otros factores de inmunodeficiencia, así como en pacientes tratados con inmunomoduladores[25, 27].

En el caso de la NAC, las comorbilidades más frecuentemente identificadas entre las 1.002 hospitalizaciones por NAC revisadas durante 2 semanas en España (enero y junio de 2010), fueron: EPOC (37,4%), insuficiencia cardiaca congestiva (21,3%), diabetes mellitus (25,2%), ictus (17,9%) y demencia (16,6%). La mortalidad intrahospitalaria estimada en este estudio fue del 7,8%[12]. Además, un estudio español, mostró que las cepas de neumococo productoras de exacerbaciones agudas de EPOC en pacientes de 65 años o más eran más resistentes a los antibióticos que las que producían neumonía en pacientes de la misma edad y de la misma región[67]. Por último, se ha descrito un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular –entre ellas el infarto agudo de miocardio o el ictus cerebral-, de hasta 3,65 veces mayor en pacientes con neumonía neumocócica previa y, aunque aún no se ha podido demostrar un efecto protector gracias a la vacunación, sin duda es un área a investigar por las importantes implicaciones clínicas que podría acarrear[68-71]. En general, se ha descrito un riesgo aumentado de mortalidad los 10 años posteriores a haber sufrido una neumonía neumocócica[72].

El problema de la resistencia de *S. pneumoniae*

Aunque ninguna de las vacunas comercializadas actualmente se ha diseñado para disminuir, o eliminar, las resistencias a los antibióticos o su prescripción, se ha comprobado que su empleo puede lograrlo de una forma directa o indirecta[73]. La resistencia de neumococo está claramente relacionada con el uso de antibióticos por el impacto ecológico que producen sobre las cepas de la nasofaringe[74-76]. Los niños y adultos, al recibir más cursos repetidos de antibióticos, suelen portar serotipos que desarrollan habitualmente resistencias, siendo éstos principalmente el 6B, 9V, 14, 19F y 23F[77], en el periodo anterior a la introducción de la vacuna VNC7, y representando hasta el 88% de los serotipos de neumococo invasivos resistentes a penicilina en el periodo entre 1998-2000 en nuestro país[78].

La eficacia de la vacuna VNC7 al disminuir la incidencia de enfermedad invasora se ha asociado directamente a un menor uso de antibióticos, documentado por ejemplo en EE.UU., en Israel o en Francia, con disminuciones del 42%, 17% ó 21%, respectivamente[74], lo cual conlleva una menor presión selectiva que conduzca a la aparición y diseminación de cepas resistentes. En España también se describió un descenso en el uso de antibióticos que pasó de 21,66 dosis diarias/1000 habitantes-día en 1998 a 19,71 en 2002 (p<0,001)[79].

La mayoría de los estudios han documentado, desde la introducción de la vacuna VNC7, un descenso paralelo en las in-

Tabla 4 **Distribución de pacientes según situación inmune y patología de base. Adaptado de Rodríguez-Creixems M et al[63]. *p<0,001 **p<0,05 ***p<0,01**

% pacientes	Inmunocompetente N=243	Inmunodeprimido N=193
Al menos 1 patología de base (%)	82,3	100
Enfermedad respiratoria crónica (%)	33	25,9
Neumonía previa (%)	8,5	33,2*
Enfermedad crónica hepática (%)	16,5	26,4**
Diabetes mellitus (%)	21,5	17,6
Letalidad	9,5	18,1**
Presentación clínica (n/%)		
Bacteriemia primaria	8/3,3	23/11,9**
Sepsis grave	11/4,5	14/7,3
Neumonía complicada	89/36,6	58/30,1
Neumonía no complicada	90/37	66/34,2
Meningitis	30/12,3	13/6,7
Otras	15/6,2	16/9,8**
Historia vacunal previa con PPV23 (%)	15,6	23,3***

fecciones por cepas de neumococo no sensibles a la penicilina. En EE.UU. por ejemplo, un descenso del 81% en la incidencia de ENI por estas cepas entre 1996 y 2004 en menores de 2 años, y del 49% en mayores de 65 años[80]. Este descenso también se ha documentado en otros antibióticos como cefalosporinas de tercera generación o macrólidos[75].

En nuestro país, pronto se documentó un descenso de neumococo no sensible a penicilina productores de ENI del 39,5% en 2001 a 33% en 2003 (p=0,05). Este descenso fue más significativo en el grupo de edad de menores de 14 años (de 60,4% a 41,2%, p=0,002)[79]. El proyecto de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (VIRA), que incluye a 40 hospitales de 15 CC.AA. españolas, también ha confirmado el descenso en nuestro país de cepas resistentes a penicilina que pasó de 59,8% en 2001 a 30,2% en 2004 (p<0,001) y a 14,3% en 2006 (p<0,001)[81, 82]. El Instituto Carlos III, partiendo de cepas remitidas voluntariamente, comunicó un descenso en neumococo resistente a penicilina de 36,1% en el periodo 1997-2001 a 22,4% entre 2007-08, con una disminución estadísticamente significativa entre las cepas resistentes de los serotipos 6B, 9V, 19F y 23F[83]. En el caso de los macrólidos, el descenso solo se apreció en niños ya que en adultos permaneció estable (22%) entre los periodos 1997-2004 y 2004-2008[78].

Desgraciadamente, esta tendencia se ha invertido ligeramente y desde el año 2008 se observó un nuevo aumento de las resistencias, que podría explicarse en parte por la expansión de serotipos no contenidos en la VNC7, ya que algunos han aumentado su resistencia como el 19A, 15A y 35B[76, 84]. El descenso, y posterior aumento, en la resistencia antibiótica, debido a estos serotipos en nuestro país, no solo se ha descrito en cepas productoras de ENI sino también en productoras de otitis media aguda[85]. Este aumento se ha documentado también en adultos de nuestro país en los que los serotipos 19A y 3 representaron cerca de una cuarta parte de todos los casos de ENI en pacientes de 65 años o más entre 2007 y 2009, mientras que 4 serotipos (19A, 14, 24F y 9V) eran responsables del 66,3% de las cepas no sensibles a penicilina[86]. En nuestro país, de hecho, se ha documentado el aumento de cepas resistentes a penicilina entre los serotipos no incluidos en la vacuna, que han pasado del 12,0% entre 1997-2001 al 49,5% entre 2007-08, debido especialmente al incremento en los serotipos 19A (3,3% a 24,5%) y 24F (0,1% a 7,6%)[83]. Concretamente el serotipo 19A es el que más preocupa pues entre los periodos 2000-2001 y 2010-2011 ha aumentado su CMI a betalactámicos 5 veces y el porcentaje de cepas resistentes a pencilina ha pasado de 18,2% a 71,4% (p=0,003)[87]. En global, la resistencia de neumococo a penicilina sigue siendo menor pues ha pasado del 54,2% en el periodo 2000-2001 a 36,9% entre 2010-11. En el último periodo ha aumentado, pasando en nuestro país del 22% al 26% entre 2008 y 2011[87].

En EE.UU. se documentó un aumento en los casos de ENI por serotipo 19A entre los periodos de 1998-99 y 2006-07 en menores de 6 años de edad (de 2,6% a 47,2%), en adultos entre 18 y 64 años (de 2,9% a 16,6%) y en mayores de 65 años (de 3,7% a 14,9%)[88]. Igualmente en el año 2009 se publicaron datos de un estudio en Nueva York donde los autores encontraban, con respecto a la penicilina, un ascenso del periodo previo (1995-99) al posterior (2002-06) a la introducción de la vacuna conjugada heptavalente en las CMI_{90}, medias de 1 mg/L a 2 mg/L, un aumento del 22% en la proporción de cepas no sensibles (de un 27% a un 49%, p=0,001) y un riesgo 2,5 (1,4-4,4; IC95%) veces mayor de enfermedad invasora por cepas no sensibles[89]. También documentaron un aumento en el porcentaje de cepas resistentes a eritromicina (de 6,7% a 29,6%, p<0,001), sin cambios para las cefalosporinas de tercera generación.

No obstante, la VNC13, que incluye algunos de los serotipos resistentes emergentes, ha mostrado tras su introducción en el Reino Unido una efectividad vacunal del 70% frente al serotipo más prevalente en niños y adultos, el 19A[90]. Este descenso también se ha descrito pronto en niños en la Comunidad de Madrid donde se sustituyó VNC7 por VNC13 en junio de 2010 con una reducción muy importante de casos de ENI por serotipos 19A y 1 así como de la resistencia de *S. pneumoniae*[91].

Entre adultos con determinadas patologías de base cabría pensar que la presión selectiva sobre neumococo podría ser mayor por un superior consumo de antibióticos y que, por tanto, los porcentajes de resistencia podrían ser algo mayores en éstos. Un estudio francés sobre pacientes infectados por el VIH mostró que las resistencias a penicilina (56%) en cepas productoras de ENI entre los años 2000-2011 era superior al de la población general en el mismo periodo sin que hubiesen diferencias en la distribución de los serotipos[92].

VACUNA ANTI-NEUMOCÓCICA POLISACÁRIDA 23VALENTE

La vacuna anti-neumocócica polisacárida 23valente (VNP23) se incluyó en el calendario de vacunación del adulto en España entre el 2003 y 2005, según las diferentes Comunidades Autónomas[93]. La pauta recomendada es de 1 única dosis a cualquier persona de 60 años, o más, y a aquellos mayores de 2 años de edad que presenten algún factor de riesgo como: enfermedades crónicas (cardiovasculares, pulmonares (excepto asma) o metabólicas); asplenia anatómica o funcional, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, diabetes mellitus, alcoholismo, fístulas del líquido cefalorraquídeo, implantes cocleares, infección por el VIH, enfermedades inmunosupresoras y tratamiento quimioterápico[94]. Actualmente se recomienda una única revacunación a los vacunados hace más de 5 años (2ª dosis) que cumplan las siguientes circunstancias:

- Mayores de 60 años que fueron vacunados hace más de 5 años por alguna de las indicaciones anteriores antes de esa edad.

- Personas de cualquier edad con alto riesgo de enfermedad neumocócica grave, como: asplenia, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico o cualquier otra inmunosupresión[94].

Esta vacuna vió la luz a partir de los trabajos de Austrian en 1977, que consiguió desarrollar y autorizar una vacuna polivante de 14 serotipos que fue modificada en 1983, para dar

lugar a la vacuna de 23 serotipos (VNP23)[95]. Esta vacuna incluye 25 microgramos de los polisacáridos purificados de los siguientes serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F. VNP23 induce una respuesta inmune independiente de células T en el 80% de los adultos sanos, aunque con distinta magnitud según los serotipos incluidos en la vacuna así como por la edad y la comorbilidad del sujeto vacunado[96].

Los resultados de los estudios de eficacia clínica durante los últimos 30 años han sido poco concluyentes debido a la heterogeneidad de su metodología, y ni siquiera los metanálisis permiten sacar conclusiones pues muchos no muestran el protocolo de investigación, los números de registro o los diagramas de flujo[96, 97]. Además, la mayoría no han tenido en cuenta la calidad de los ensayos a la hora de su valoración[98]. La efectividad vacunal de VNP23 basada en estudios observacionales, muestra en un metanálisis una efectividad en adultos sanos inmunocompetentes del 50-80% en la prevención de enfermedad invasora, sin demostración concluyente de protección frente a la neumonía no bacteriémica[22]. Respecto a poblaciones pertenecientes a grupos de riesgo, otro metanálisis[99] a partir de la revisión de 18 ensayos clínicos, aleatorizados y controlados y 7 estudios observacionales no controlados tipo caso control o de cohorte, muestra que si bien, la eficacia estimada de VNP23 en adultos sanos frente a la prevención de la ENI fue de un 74% (IC95% 56-85%), en pacientes de riesgo no hubo evidencia de protección con esta vacuna, tampoco frente a la neumonía por todas las causas ni frente a la reducción de la mortalidad, aunque plantean que puede deberse a falta de potencia. Melegaro et al. incluyendo estudios observacionales en su metanálisis encontraron una eficacia vacunal frente a ENI en ancianos sanos del 65%, aunque no alcanzó significación estadística (OR 0,35; IC95% 0,08-1,49) y tampoco entre ancianos pertenecientes a grupos de riesgo con una eficacia vacunal de 20% (OR 0,80; IC95% 0,22-2,88)[100]. No encontraron ningún beneficio frente a la neumonía. En otro metaanálisis, Huss et al observaron un bajo riesgo relativo (RR) frente a neumonía neumocócica (RR 0,64; IC95% 0,43-0,96) y neumonía por cualquier causa (RR 0,73; IC95% 0,56-0,94) tomando los datos de 8 ensayos clínicos, pero no encontraron beneficio en ancianos o adultos con patologías crónicas[101].

Al evaluar específicamente la eficacia de VNP23 en pacientes con EPOC, en otro reciente metanálisis de la Cochrane[102], no se evidenció protección frente a exacerbaciones [OR 0,58 (IC95% 0,3-1,1)], neumonía-todas las causas [OR 0,72 (IC95% 0,5-1,0)] o visitas al hospital por infecciones del tracto respiratorio superior [OR 1,29 (IC95% 0,68-2,47)] o inferior [OR 1,00 (IC95% 0,75-1,33)]. Otro ensayo clínico realizado en pacientes de Uganda infectados por el VIH con VNP23 frente a placebo[103] mostró ausencia de eficacia vacunal para la prevención del primer episodio de ENI [-100% (IC95% -100 – 14)] o para la prevención de neumonía por todas las causas [–89% (IC95% –100%, –12%)] en este tipo de pacientes africanos. El uso aislado de VNP23 en los pacientes receptores de TPH tampoco mostró eficacia por estar la tasa de respuesta serológica por debajo del 20% y no mejorar tras 2 dosis[104].

En países con altas coberturas vacunales, como el Reino Unido, donde en el año 2003 se amplió la vacunación para todos los adultos de 65 años o mayores (75% población vacunada en el 2009-2010), la efectividad vacunal de VNP23 observada en el periodo 2003-2010 fue estadísticamente significativa para la población más joven, los adultos entre 65 y 74 años y los pacientes sin enfermedad de base [56% (IC95% 24-75%)][105]. No se evidenció protección para la población con patología de base (tabla 5) ni para la población mayor de 75 años. Respecto a la eficacia vacunal dependiente de serotipo, y en los 2 años posteriores a la vacunación, fue no significativa para 20 de los 23 serotipos, siendo sólo significativa para los serotipos: 7F [74% (IC95% 26-91)], 9N [88% (IC95% 6-98)] y 14 [58% (IC95% 21-77)][105].

Tabla 5 **Eficacia vacunal (IC 95%) VNP23 según edad, presencia de patología de base y tiempo tras vacunación. Adaptado de Andrews et al.**[105]

		65-74 años	75-84 años	≥85 años
≤ 2 años tras la vacunación	Sano	65 (23-84)	42 (-19 – 72)	-35 (-198- 38)
	Inmunocomprometido	26 (-55-65)	54 (0-79)	34 (-103-79)
	Inmunocompetente de alto riesgo	69 (22-88)	70 (36-86)	42 (-57 – 78)
2-5 años tras la vacunación	Sano	62 (21-82)	41 (-9-68)	36 (-29-68)
	Inmunocomprometido	-92 (-252- -5)	48 (8-71)	42 (-20-72)
	Inmunocompetente de alto riesgo	-13 (-151-49)	-3 (-91-45)	8 (-81-54)
≥ 5 años tras la vacunación	Sano	28 (-72 -70)	-9 (-102-42)	16 (-52-54)
	Inmunocomprometido	17 (-58-56)	17 (-23-57)	32 (-28-64)
	Inmunocompetente de alto riesgo	7 (-89 – 54)	14 (-45-49)	7 (-66-48)
Cualquier tiempo tras la vacunación	Sano	56 (24-75)	27 (-16-54)	14 (-40-47)
	Inmunocomprometido	-17 (-96-31)	38 (0-62)	35 (-15-64)
	Inmunocompetente de alto riesgo	21 (-46-57)	23 (-23-52)	11 (-51-48)

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con anti-TNF o inmunosupresores combinados (anti-TNF y tiopurinas) la inmunogenicidad de la VNP23 se ve disminuida[106, 107], aunque la respuesta puede ser normal en aquellos tratados con tiopurinas a las dosis empleadas para estas patologías[108].

Entre otros inconvenientes ya descritos para esta vacuna se encuentran:

- Los niveles de anticuerpos disminuyen progresivamente tras la vacunación hasta alcanzar los valores prevacunales tras un periodo de 3 a 10 años[109].

- Ausencia de memoria inmunitaria o respuesta anamnésica[110]. Los polisacáridos son antígenos reconocidos por el sistema inmunitario mediante las inmunoglobulinas de superficie de los linfocitos B, sin intervención de las células T. El linfocito B estimulado desarrolla una respuesta primaria, que se caracteriza por una producción lenta de anticuerpos con escasa avidez y afinidad por el antígeno. Tras el contacto del linfocito B con el antígeno no queda ningún recuerdo en el sistema inmunitario, y ante un nuevo contacto con el mismo antígeno se producirá, en el mejor de los casos, una respuesta similar a la inicial[110].

- Inducción del fenómeno de tolerancia inmunitaria o hiporrespuesta con las revacunaciones[111-114]. La respuesta inmune a la revacunación frente a la mayoría de los serotipos es inferior a la observada después de la primovacunación, frente a la mayoría de los serotipos. Por lo tanto, la segunda dosis de la vacuna no se considera un refuerzo.

- No actúa sobre la colonización nasofaríngea, factor fundamental en la epidemiología de las infecciones neumocócicas y por lo tanto no confiere protección significativa frente a las infecciones neumocócicas de la mucosa, ni frente a la disminución de cepas neumocócicas resistentes a los antibióticos[115].

VACUNA ANTI-NEUMOCÓCICA CONJUGADA 13VALENTE (VNC13)

VNC13 es una vacuna anti-neumocócica conjugada que proporciona protección frente a 13 serotipos de *S. pneumoniae*[1]. Los 13 serotipos de neumococo incluidos en esta vacuna (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) son responsables de, al menos, el 50-76%[10] de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en adultos de 50 años de edad o mayores[1]. En España, datos del 2010-2012 indican que la cobertura de serotipos de VNC13 es del 63% en adultos inmunocompetentes y del 45% en adultos inmunocomprometidos[63]. Los serotipos más frecuentemente identificados fueron el serotipo 3 (11,2%), 19A (8,9%) y 7F (8,3%).

VNC13 recibió la autorización de comercialización europea para su uso en lactantes y niños pequeños en diciembre de 2009 y está disponible en España desde junio de 2010[1]. El impacto observado del uso de la vacuna en nuestro país, muestra una reducción en la tasa de incidencia de hospitalizaciones por la enfermedad neumocócica invasiva del 55% (p<0,001) en niños menores de 15 años, que asciende al 63% (p<0,001) en los niños entre 12 y 24 meses[116]. El impacto observado es dependiente de serotipo -al igual que ocurrió con la VNC7- con un descenso observado en la Comunidad de Madrid (estudio Heracles) del 67% (p<0,001) en la tasa de incidencia de ENI por los 13 serotipos vacunales, fundamentalemente a expensas de la reducción en la incidencia del serotipo 19A (87%, p<0,001) y del serotipo 1 (47%, p<0,01)[91, 117,118]. Respecto al impacto sobre la reducción dependiente de forma clínica, 2 años despues de su inclusión se ha observado un descenso (p<0,05) en las hospitalizaciones por neumonía bacteriémica (74%), neumonía complicada con derrame pleural (45%) y meningitis (54%)[118]. Estos datos se correlacionan con lo observado en otros países, como EE.UU.[119] o Reino Unido[90].

Recientemente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó su uso como la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *S. pneumoniae* en adultos de 50 años de edad o mayores[1]. La aprobación de esta nueva indicación se basa en los datos clínicos de inmunogenicidad y seguridad obtenidos en más de 6.000 adultos, entre 50 y 95 años, incluyendo adultos a partir de 65 años previamente vacunados con una o más dosis de la vacuna anti-neumocócica polisacárida de 23 serotipos (VNP23)[1]. Se utilizaron los títulos de anticuerpos funcionales OPA (actividad opsonofagocítica) específicos de serotipo como medida subrogada para evaluar la eficacia potencial de VNC13 frente a la enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía. En cada estudio se incluyeron adultos sanos e inmunocompetentes con enfermedades subyacentes (como enfermedades crónicas pulmonares, hepáticas, incluyendo la hepatopatía alcohólica, cardiovasculares, renales, diabetes mellitus), y con determinados hábitos, como fumar o beber alcohol, que se han descrito como factores de riesgo para la infección neumocócica[1]. En EE.UU. la ficha técnica aprovada por la FDA incluye, además de la enfermedad neumocócica invasora, la indicación para prevenir neumonía en adultos de 50 años o más[120].

En el estudio pivotal realizado en adultos que no habían recibido previamente la VNP23, se incluyeron sujetos de 60 a 64 años a los que se asignó aleatoriamente a recibir una dosis de VNC13 o VNP23, y de 50 a 59 años que recibieron una única dosis de VNC13. Para los de 60 a 64 años se demostró la no inferioridad de la respuesta inmune funcional para los 13 serotipos y la superioridad para 9, un mes después de la vacunación[121]. Al comparar las respuestas inmunes obtenidas tras una única dosis de la VNC13 en los dos grupos de edad, se observó que en los adultos de 50 a 59 años las respuestas eran mayores para 9 de los 13 serotipos que las obtenidas en los de 60 a 64 años, lo que resalta la importancia de la edad en la respuesta inmune[121,122]. Se realizó un extensión del estudio inicial dirigida a evaluar la respuesta a una segunda dosis de VNC13 o de VNP23 administrada entre 3,5 y 4 años después. Los resultados obtenidos un mes tras la segunda dosis de VNC13 o de VNP23 demostraron la superioridad de la respuesta inmune funcional para la mayoría de los serotipos comunes en las cohortes que habían recibido inicialmente VNC13 en el estudio anterior[122,123]. Estos resultados demuestran que VNC13 sensibiliza el sistema

inmune para que genere una respuesta booster ante una segunda administración de cualquiera de las dos vacunas y por tanto, que la vacuna conjugada induce memoria inmunológica. Por el contrario, cuando se administró como segunda dosis VNP23 a los sujetos que habían recibido inicialmente esta misma vacuna, se obtuvieron respuestas más bajas para 8 de los 12 serotipos en comparación con las obtenidos tras la primera dosis de VNP23[122,123]. En la figura 1 se muestra la respuesta inmunitaria frente al serotipo 1 que resulta ilustrativa de la secuencia con la mayoría de serotipos. Este resultado confirma la hiporrespuesta asociada a las vacunas polisacáridas[122]. En el estudio pivotal realizado en adultos de al menos 70 años de edad que habían sido vacunados con VNP23 al menos 5 años antes de incluirse en el estudio, se compararon los títulos de anticuerpos funcionales OPA obtenidos un mes después de haber recibido una dosis única de VNC13 o de VNP23. Los resultados indicaron que las respuestas inmunes obtenidas tras la administración de VNC13 fueron no inferiores para 12 serotipos y superiores para 10 de los serotipos comunes y para el 6A, de forma estadísticamente significativa, a las obtenidas con la VNP23[124].

En el paciente infectado por el VIH, uno de los que mayor riesgo de ENI presenta, se ha comparado la respuesta serológica frente a VNP23 y VNC13, si bien en un estudio con 202 pacientes no hubo diferencias a las 4 semanas[125], en otro con 104 pacientes sin vacunar previamente, y emparejados por niveles de CD4, a las 48 semanas se mostró una mejor respuesta estadísticamente significativa en aquellos que recibieron VNC13 frente, al menos, 2 serotipos (37,5% frente a 20,2%, p=0,006)[126]. En estos pacientes se ha mostrado un descenso muy significativo del nivel de anticuerpos a los 5 años tras la vacunación con VNP23 incluso con buen control virológico e inmunológico[127]. Existen datos disponibles de inmunogenicidad y seguridad de VNC13 en sujetos de 18 años o más infectados por el VIH que habían sido vacunados previamente con al menos 1 dosis de VNP23 (160 sujetos habían recibido 1 dosis previa de VNP23 y 169 al menos 2 dosis de VNP23) administrada al menos 6 meses antes[128]. La pauta vacunal fue de 3 dosis de VNC13 a los 0, 6 y 12 meses. Todos los sujetos tenían un nivel de CD4 ≥ 200 células/mm3 y una carga viral <50.000 copias/mL. Los resultados muestran que la inmunogenicidad de VNC13 (medida como CMG de IgG y de OPA específica de serotipo) fue similar tras cada una de las dosis de VNC13 administradas y sin diferencias respecto a haber recibido previamente 1 o 2 dosis de VNP23 (figura 2). Incluso para algunos serotipos (6A, 6B, 9V, 18C, 19F y 23F) la respuesta fue superior con las subsiguientes dosis aunque se desconoce el significado clínico de este hallazgo. El perfil de seguridad observado para todos los pacientes fue aceptable[128]. Por cobertura de serotipos, un estudio francés estimaba que la VNC13 cubría el 70% de los casos en estos pacientes frente al 78% de la VNP23[92].

En el paciente receptor y donante de TPH al remplazarse la VNC7 por la VNC13, las recomendaciones de consenso internacional se actualizaron para incluir la VNC13[129]. Actualmente no hay ensayos publicados con VNC13, pese a lo cual se recomienda su uso en sustitución de VNC7 donde no esté disponible. Recientemente se ha terminado el reclutamiento de un estudio de fase III en TPH alogénico que evalúa la eficacia y seguridad de VNC13 (ClinicalTrials.gov Identifier NCT00980655) con un diseño prácticamente idéntico al publicado por el grupo europeo de trasplantes[130]. A diferencia de lo que ocurre en el caso de VNP23, la vacunación del donante con vacuna de neumococo conjugada sí aumenta significativamente las respuestas en el receptor[131]. En la práctica clínica la vacunación del donante no se emplea pero podría ser una oportunidad de actualizar su calendario y beneficiar de paso al receptor del trasplante.

Entre los pacientes de grupos de riesgo de ENI que ya han sufrido un episodio previo de neumonía neumocócica, Musher et al comprobaron que la respuesta a la vacunación posterior, una

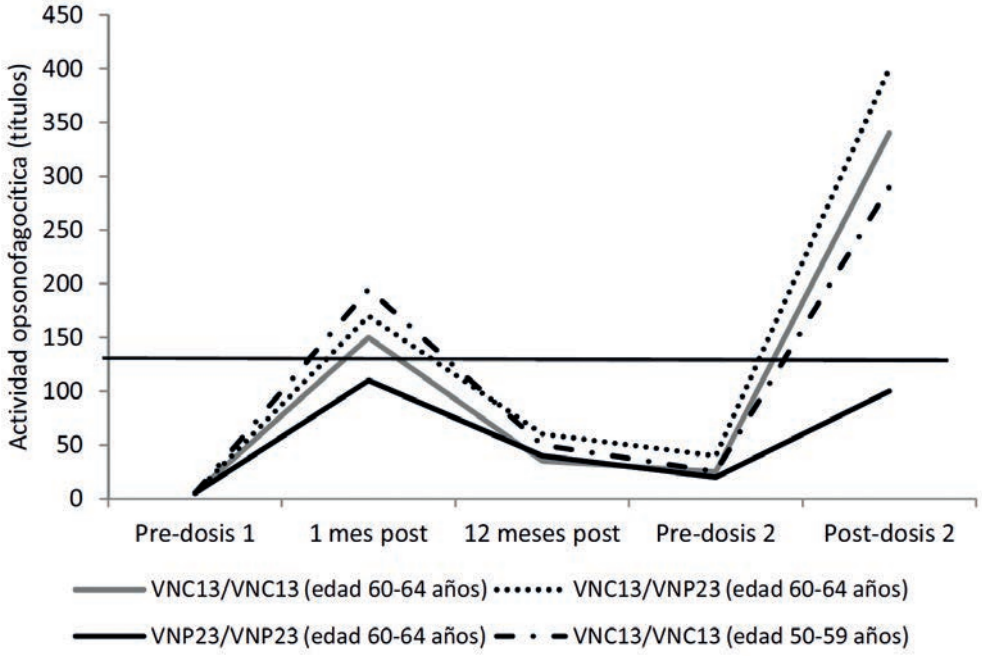

Figura 1 **Respuesta inmunitaria frente al serotipo 1 tras las distintas pautas de vacunación en el estudio pivotal de no inferioridad (ensayo 004)[122]**

vez tratados, era más prolongada con VNC7 que la conseguida con VNP23 ya que a pesar de ser similar a las 4-8 semanas, a los 6 meses los niveles de anticuerpos tras la vacuna polisacárida descendían a niveles basales[132].

La seguridad de VNC13 se evaluó en más de 6.000 adultos, de los que 1.916 habían recibido previamente la VNP23. Las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos como muy frecuentes en los ensayos clínicos fueron: las reacciones locales en el lugar de administración (eritema, tumefacción, dolor, limitación del movimiento del brazo) y eventos sistémicos como disminución del apetito, cefalea, diarrea, rash, escalofríos, fatiga, artralgias y mialgias. Los sujetos mayores de 65 años comunicaron menos reacciones adversas que los más jovenes, independientemente del estado de vacunación previo con VNP23. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de reacciones adversas cuando VNC13 se administró a sujetos previamente vacunados con VNP23[1]. En el paciente infectado por el VIH se ha evaluado concretamente el impacto que la VNC7 pudiera tener, concretamente en la evolución clínica, virológica e inmunológica de estos pacientes, mostrándose segura, sin afectación del recuento de CD4 o de la carga viral en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral[133]. Según han demostrado los resultados de dos estudios realizados con sujetos de 50 a 59 años y a partir de 65 años, la VNC13 puede administrarse de forma concomitante con la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe[1].

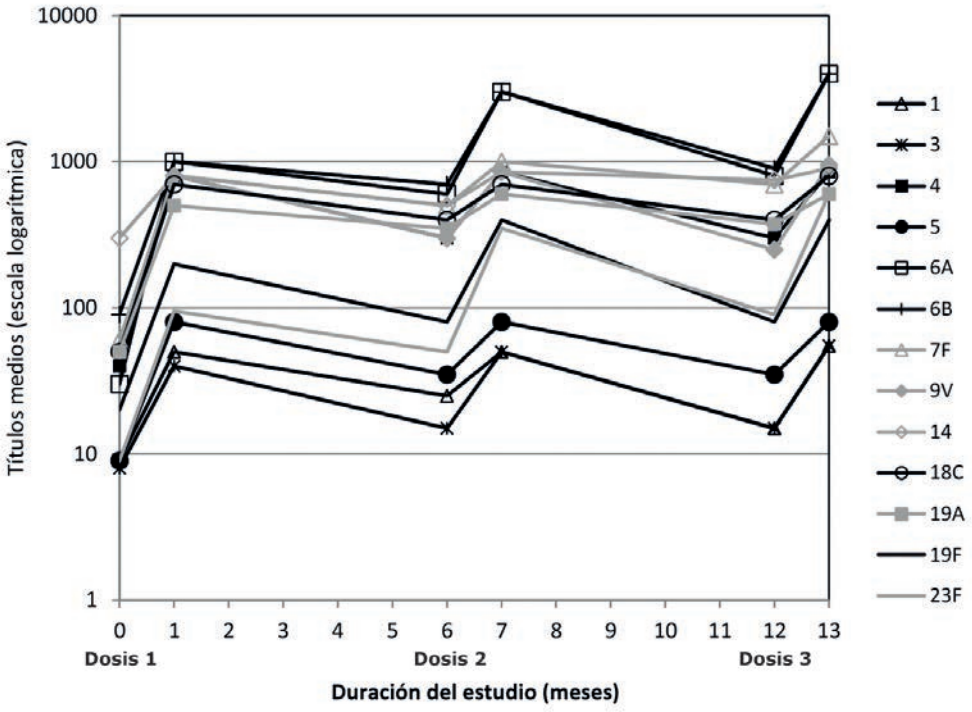

Figura 2 | **Respuesta inmunitaria a VNC13 en pacientes infectados por el VIH vacunados previamente con 1 o más dosis de VNP23**[128]

DATOS DISPONIBLES EN POBLACIÓN DE RIESGO CON VACUNA ANTI-NEUMOCÓCICA CONJUGADA VCN7 Y/O VCN9

Existen disponibles los resultados de 2 ensayos clínicos de eficacia con vacunas conjugadas publicadas en pacientes infectados por el VIH (tabla 6).

Con excepción de los datos previamente presentados de eficacia clínica en pacientes infectados por el VIH, los datos que se exponen a continuación hacen relación a estudios de inmunogenicidad y seguridad en pacientes con alto riesgo de ENI (tabla 7).

COSTE-EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN ANTI-NEUMOCÓCICA EN ADULTOS

No es fácil obtener conclusiones sobre el valor coste-efectivo de la vacunación anti-neumocócica en adultos con patología de base[163]. Si bien se han realizado abundantes estudios sobre población infantil con resultados muy favorables al empleo de la vacuna conjugada antineumocócica, los datos en adultos con la vacuna polisacárida son escasos pero favorables[164]. Antes de la introducción de la VNC7 en niños, un estudio en 10 países europeos, incluido España, evaluó el coste-efectividad de la VNP23 para prevenir la ENI en adultos que se encontró aceptable en todos los países[165]. Para España, la tasa coste-efectiva por QALY entre los adultos de 65 años o más se estimó en 9.187 euros.

Desde la llegada de las vacunas conjugadas las evidencias son más cambiantes debido a que se ha observado un importante efecto de protección indirecta sobre la población adulto en aquellos países en los que se había introducido la VNC7 en el calendario infantil[88]. Se ha comprobado que a pesar del descenso de casos de ENI por los serotipos vacunales en adultos de EE.UU. la proporción de casos de ENI en adultos con indicación de vacunación anti-neumocócica ha aumentado de un 51% antes de la introducción de la VNC7 a un 61% después (p=0,0001)[166]. Otro estudio en Reino Unido muestra que el empleo de VNP23 aún resulta una medida coste-efectiva en los adultos ancianos y de riesgo, tras la introducción de la VNC7[105].

Tabla 6 **Ensayos clínicos con vacunas antineumocócicas conjugadas en población VIH+.**

Autor	Población a estudio. Diseño	Pauta vacunal		Resultados
		Grupo de tratamiento	Grupo control	
French, NEJM 2010[134]	Adultos (n=496) infectados por el VIH de Malawi con 1 episodio previo de ENI; 2003-2007	2 dosis de VNC7* (n=248)	Placebo (n=248)	Eficacia vacunal frente a ENI por serotipos incluidos en la vacuna **VNC7** y 6A: 74% (30%, 90%) Eficacia vacunal frente a la neumonía-por todas las causas: 25% (-19%, 53%)
Klugman, NEJM 2003[135]	Niños (n=39.836) infectados por el VIH de Sudafrica; 1998-2000	3 dosis de VNC9** (n=19.922)	Placebo (n=19.914)	Eficacia vacunal frente a ENI por serotipos incluidos en la vacuna **VNC9**: 65% (24%, 86%); p=0,006 Eficacia vacunal frente a la neumonía-por todas las causas: 13% (-7%, 29%); p=0,19

***VNC7: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F**
****VNC9: 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F**

En Alemania, otro modelo también la estima como una estrategia coste-efectiva a pesar de los cambios originados por la vacunación sistemática infantil (coste incremental de 17.065 euros por QALY ganado)[167].

Es previsible que este fenómeno de protección indirecta observado para la VNC7 se repita tras su sustitución en los calendarios infantiles por la VNC13, lo que disminuirá en parte el valor coste-efectivo de su uso sistemático en adultos en general, tanto de la VNC13 como de la VNP23[168]. No obstante, el efecto indirecto requiere de varios años para hacerse apreciable y solo será visible en aquellos países que vacunen a todos los niños de forma sistemática.

En un modelo en Italia –país donde se vacuna sistemáticamente a los niños con VNC13- la vacunación sistemática con dicha vacuna a adultos de 65 años, o más, resultó coste-efectiva con costes por QALY desde 17.000 a 22.000 euros dependiendo de la estrategia empleada que variaban dependiendo del número de cohortes a vacunar[169]. En Alemania, asumiendo una efectividad comparable entre la VNC7 y la VNC13, otro modelo ha mostrado que la estrategia de vacunación con VNC13 en adultos mayores de 50 años y aquellos pertenecientes a grupos de riesgo, resulta más coste-efectiva que vacunar con VNP23, y que no vacunar[170]. De acuerdo a este modelo, cada euro gastado en VNC13 ahorra 2,09€ (2,16€ desde un punto de vista social) en comparación a la VNP23.

Si tenemos en cuenta que más del 80% de la ENI corresponde a neumonía bacteriémica, pero que ésta solo representa un 20% aproximadamente de los casos de neumonía neumocócica, nos podemos hacer una idea del enorme impacto coste-efectivo que tendría cualquier grado de protección frente a la neumonía neumocócica no bacteriémica[171].

Precisamente, un análisis coste-efectividad sobre la VNC13 en adultos de riesgo se ha realizado en Inglaterra -donde también se vacuna sistemáticamente a todos los niños con dicha vacuna- y en él, Rozenbaum et al concluyen que es poco probable que su empleo sea coste-efectivo en esta población debido al efecto indirecto de la vacunación infantil. Los únicos grupos en los que resultaba coste-efectiva eran los pacientes con hepatopatía crónica y los infectados por el VIH. No obstante, también señalan que la efectividad que pueda mostrar la VNC13 frente a la neumonía neumocócica no bacteriémica reduciría sustancialmente esta relación, en especial entre los adultos de grupos de riesgo[168]. Los mismos autores, en un modelo sobre población holandesa publicado 2 años antes, concluían que tanto en población adulta de 65 años, o más, como en adultos de grupos de riesgo la vacunación con VNC13 era una medida coste-efectiva[172]. En EE.UU. la vacunación con VNC13 a adultos de 65 años, o más, así como a los pertenecientes a grupos de riesgo, se estimó más coste-efectiva que la vacunación con VNP23 (28.900 dólares por QALY y 11.300 tomando solo los adultos de 65 años vacunados con 1 dosis) aunque asumiendo un cierto grado de protección frente a la neumonía no bacteriémica para la que la VNC13 está indicada en los adultos de este país[173,174]. Otro modelo estadounidense, que tomaba los adultos de 50 años, o más, también encontraba mayor impacto sobre la carga total de enfermedad neumocócica con la VNC13 que con la VNP23 (reducción de los costes sanitarios en 3.500 millones de dólares y de los costes sociales en 7.400 millones)[175]. El coste anual estimado de las hospitalizaciones por NAC durante el periodo 2003-2007 en España fue de 480 millones de euros (5.353€ por caso)[13]. En un estudio realizado en Badalona, se estimó el coste de la NAC por neumococo por paciente hospitalizado en 2.465€ y para el paciente ambulatorio en 568,48€[23].

Tabla 7 **Estudios de inmunogenicidad y seguridad con vacunas conjugadas en poblaciones de alto riesgo de ENI**

Grupo clínico	Población	Conclusiones
Infectados por el VIH[136-143]	Adultos y niños infectados por el VIH	**VNC (7/9)** han demostrado ser eficaces en la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva en pacientes infectados por el VIH vs **VNP23** **VNC7** es inmunógena y segura en adultos infectados por el VIH independientemente del estado previo vacunal con **VNP23** Superioridad en la respuesta a VNC vs **VNP23**
Trasplante de progenitores hematopoyéticos[130, 144-149]	Estudios en trasplante alogénico y autólogo de progenitores hematopoyéticos en adultos y niños (receptores y donantes)	Se recomienda el inicio de la vacunación precoz post trasplante (3 meses) con 3 dosis de **VNC7** así como una dosis de **VNP23** al menos 12 meses después de **VNC7**. La **VNC7** induce anticuerpos en título adecuado y funcionantes tras ensayo opsonofagocítico. Tasas de seroprotección entorno al 80%. En análisis multivariante por regresión logística, el único factor que afectaba significativamente a la respuesta vacunal era el tipo de vacuna con una OR de 8,85 a favor de VCN7 en comparación de **VNP23**. Se demuestra el efecto booster de **VNC7** sobre **VNP23**. **VNC7** es segura en donantes y receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogos. Las respuestas en los pacientes mejoran cuando se vacuna al donante.
Cáncer[150]	Pacientes con Leucemia Linfocítica crónica (LLC)	Los pacientes con LLC tienen una respuesta significativamente menor a la **VNC7** si lo comparamos con una persona sana. La vacunación precoz (antes de la quimioterapia) mejora la respuesta a la vacunación.
En tratamiento inmunosupresor[106-108, 151-154]	Pacientes con artritis reumatoide o espondiloartropatía y artritis idiopática juvenil en tratamiento con metotrexate o con fármacos anti-TNF	**VNC7** es segura e inmunogénica en la mayoría de los niños con AIJ en tratamiento inmunosupresor, incluidos los agentes anti-TNF (Etanercept). Los inhibidores antiTNF no afectaron de forma significativa a la respuesta de anticuerpos post **VNC7** (1 dosis) Estar en tratamiento con MTX y la edad avanzada son factores que predicen una respuesta insuficiente a **VNC7** en pacientes con artritis crónica.
	Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con tiopurinas o con fármacos anti-TNF	**VNP23** se ha mostrado segura y eficaz en pacientes tratados con tiopurinas. Las dosis empleadas de estos fármacos no muestran un efecto inmunosupresor en la respuesta immune y celular. Los fármacos anti-TNF solos o en combinación con otros fármacos inmunosupresores empeoran la respuesta a **VNP23**.
Enfermedad renal crónica[155, 156]	Pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica incluyendo el síndrome nefrótico idiopático (SNI)	La hemodiálisis no interfiere la respuesta a la vacunación con 2 dosis de **VNC7.** Los niños con SNI pueden montar una respuesta inmune a **VNC7**, con una persistencia de los niveles de anticuerpos de al menos 1 año.
Asplenia[157,158-161]	Pacientes adultos y pediátricos	1 única dosis de **VNC7** es suficiente para la vacunación en sujetos asplénicos, incluso para previamente vacunados con **VNP23.** Se ha comprobado una importante respuesta inmunitaria frente a **VNC7** que se mantiene incluso tras 5 años de la vacunación.
Enfermedad respiratoria crónica[14, 162]	Pacientes con EPOC	**VNC7** induce una respuesta inmune superior vs **VNP23** en pacientes con EPOC 2 que persiste 2 años tras la vacunación. El estar previamente vacunado con **VNP23** redujo la respuesta a una dosis posterior de vacuna **VNC7**.

Tabla 8 **Recomendaciones de vacunación en el adulto con patología de base**

	NO VACUNADOS PREVIAMENTE	PREVIAMENTE VACUNADOS CON VNP23 (≥ 1 AÑO)
INMUNODEPRIMIDOS[2,3] (tabla 9) FÍSTULAS DEL LCR IMPLANTES COCLEARES ASPLENIA ANATÓMICA O FUNCIONAL	VNC13 ---> VNP23 (intervalo mínimo 8 semanas)	VNC13 Revacunación con VNP23 sí ≥ 5 años de la 1ª dosis[1]
INMUNOCOMPETENTES CON OTRAS PATOLOGÍAS DE BASE (tabla 9)	VNC13	VNC13

[1]Revacunación con una 2ª dosis de VNP23 con intervalo mínimo de 8 semanas tras VNC13 si hace más de 5 años de la administración de la 1ª dosis de VNP23, hasta un máximo de 2 dosis.

[2]Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, según las recomendaciones de consenso internacional[176], deberán recibir 3 dosis de vacuna VNC13 (a partir de los 3 meses postrasplante) con intervalo mínimo de 1 mes entre dosis y 1 dosis de VNP23 a partir de las 8 semanas de la última dosis de VNC13 siempre que hayan transcurrido 12 meses desde el trasplante. Si existe EICH crónico se recomienda sustituir esta dosis de refuerzo de vacuna polisacárida por una dosis de vacuna conjugada.

[3]Los pacientes en tratamiento con metotrexate o rituximab podrían requerir 2 dosis de vacuna VNC13 o esperar 1-3 meses después de finalizar el tratamiento.

Tabla 9 **Pacientes considerados inmunodeprimidos o inmunocompetentes con otras patologías de base o factores de riesgo.**

SUJETOS CONSIDERADOS CON INMUNOSUPRESIÓN O INMUNODEPRIMIDOS	- Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma. - Mieloma múltiple. - Enfermedad renal crónica estadio 4-5[1] - Enfermedad renal crónica estadio 3[2] con riesgo aumentado (síndrome nefrótico, diabetes mellitus o tratamiento con inmunosupresores) - Transplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas[3] - Tratamiento quimioterápico o inmunosupresor[4] - Infección por VIH[5] - Enfermedad reumatológica inflamatoria autoinmune[6] - Enfermedad inflamatoria intestinal (incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)[7]
SUJETOS INMUNOCOMPETENTES CON OTRAS PATOLOGÍAS DE BASE O FACTORES DE RIESGO	- Enfermedad respiratoria crónica (incluye EPOC, asma grave[8] y patología intersticial difusa pulmonar) - Enfermedad hepática crónica (incluye cirrosis) - Enfermedad cardiovascular crónica (incluye cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva y accidente cerebrovascular) - Diabetes mellitus en tratamiento con ADO o insulinodependientes - Tabaquismo[9] - Abuso del alcohol[10]

[1]Situación en la que el paciente mantiene un filtrado glomerular estimado inferior a 30 ml/min/1,73m^2. La medición del eFG se basa en la medición de creatinina sérica estandarizada y la aplicación de la formula CKD-EPI[55].

[2]Situación en la que el paciente mantiene un filtrado glomerular estimado entre 30-59 ml/min/1,73m^2.

[3]Si el paciente está en espera de trasplante de órgano sólido, vacunar de 2-4 semanas antes, si ya ha recibido el trasplante esperar 6 meses. En el trasplante de células hematopoyéticas no se recomienda la vacunación antes del trasplante, y sí tras 3-6 meses después del mismo.

[4]Vacunación, al menos, 10-14 días antes de iniciar el tratamiento (preferible 4-6 semanas) o 3 meses tras completar el tratamiento quimioterápico o radioterápico. Los vacunados durante el tratamiento (o en las 2 semanas previas al comienzo, requieren revacunación 3 meses finalizado este.

[5]Preferible con mejor estado inmunitario (en general por encima de 200 células CD4/mm^3)

[6]Vacunar durante la fase estable de la enfermedad. Se puede administrar durante el tratamiento con anti-TNF pero preferible antes de comenzar con metotrexate o rituximab o al cabo de 1-3 meses tras su finalización.

[7]Recomendable vacunar en el momento de diagnóstico de la enfermedad. La vacunación es segura durante el tratamiento con fármacos inmunosupresores o biológicos. Las tiopurinas no han mostrado disminuir la eficacia a la vacuna. Los anti-TNF, metotrexate o la combinación de fármacos disminuyen su eficacia por lo que es preferible vacunar antes de comenzar estos fármacos.

[8]Pacientes asmáticos de alto riesgo (una o más hospitalizaciones o visitas a urgencias; uso de corticoides orales).

[9]Incluye fumadores activos con una carga de 15 o más años/paquete sin comorbilidad; exfumadores con una carga de al menos 20 años/paquete y que llevan menos de 10 años sin fumar; y cualquier fumador independientemente de su edad, e intensidad y/o carga, que padece enfermedad respiratoria.

[10]Incluye bebedores problema y síndrome de dependencia alcohólica. Aquellas personas con consumo superior al límite de riesgo para la salud: En hombres más de 28 UBE/semana y en mujeres más de 17 UBE/semana. (UBE: unidad de bebida estándar que equivale a 10 gramos de alcohol puro presentes, por ejemplo, en un vaso de vino (100 cm^3), una caña de cerveza (200 cm^3) o medio vaso de whisky (25 cm^3))[177].

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN EN EL ADULTO CON PATOLOGÍA DE BASE

A pesar de las medidas terapéuticas y preventivas actuales, la incidencia y la mortalidad de la enfermedad neumocócica en adultos con patología de base se mantienen elevadas, lo que justifica fortalecer y abordar nuevas estrategias de concienciación y prevención en esta población de alto riesgo y los profesionales médicos que les atienden.

En base a lo anteriormente descrito, los adultos con las patologías de base consideradas en las tablas 8 y 9 deben vacunarse frente a neumococo y recibir, preferentemente, al menos, 1 dosis de VNC13 que se administrará siempre en primer lugar.

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia resolvió el 17 de julio de 2012 incluir la prestación farmacéutica del Sistema de Salud con cargo a fondos públicos la indicación de inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *S. pneumoniae* en adultos de 50 años, o más, con las siguientes indicaciones: Inmunosupresión: enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas, tratamiento quimioterápico e infección por VIH. Tras la reciente opinión positiva del CHMP de la EMA a la ampliación de indicación a adultos a partir de 18 años es probable que en breve plazo el Sistema Nacional de Salud y Farmacia también modifique esta prestación. A su vez, algunas Comunidades Autónomas han ampliado las mencionadas indicaciones y el rango etario. Para algunas de las recomendaciones efectuadas en este documento de consenso (tablas 8 y 9), no existe en estos momentos financiación pública, por lo que habrán de ser prescritas indicando a los usuarios que deberán abonarlas íntegramente.

En la tabla 8 se describe la pauta vacunal teniendo en cuenta la cobertura de serotipos de la vacuna VNC13 del 63% en adultos inmunocompetentes y del 45% en inmunocomprometidos[63].

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Prevenar 13. (Último acceso 15 de julio de 2013 en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf.)
2. Committee for Medicinal Rroducts for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Pneumococcal polysacharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). 30 de mayo 2013. (Último acceso 15 de julio de 2013 en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001104/WC500143813.pdf.)
3. European Medicines Agency (EMA). Pneumococcal polysacharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). Variation on marketing authorisation. EMEA/H/C/1104/II/0071. 9 de julio de 2013. (Último acceso 15 de julio de 2013 en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h590.htm.)
4. Vacunación Antineumocócica para el Adulto en la Comunidad de Madrid. Comité de Expertos Asesor de Vacunas de la Comunidad de Madrid., 2012. (Último acceso 15 de julio de 2013 en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DVacuna_antineumococica_adultos_Madrid-2012.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1311043153702&ssbinary=true.)
5. Utilización da vacina antipneumocócica conxugada trecevalente en persoas de 50 ou máis anos pertencentes a grupos de risco. Servicio Galego de Saúde. Xunta de Galicia., 2012. (Último acceso 15 de julio de 2013 en: http://www.sergas.es/gal/DocumentacionTecnica/docs/SaudePublica/vacunas/PNEUMO_conxugada_adultos_firmada.pdf.)
6. Vacuna antineumocócica conjugada en personas de 6 o más años. Indicaciones de dispensación gratuita. Dirección General de Salud Pública. Región de Murcia., 2013. (Último acceso 15 de julio de 2013 en: http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/245766-Indicaciones.pdf.)
7. Recomendaciones de Vacunación Antineumocócica en el Adulto por Indicación Médica. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Revista de Medicina Preventiva 2012;XVIII:1-33. Último acceso 15 de julio de 2013 en: http://www.sempsph.com/images/stories/recursos/pdf/protocolos/2012/Recom_Vac_Antineumococica_SEMPSPH.pdf.
8. Jiménez Ruiz C, Solano Reina S, Riesco Miranda J, Altet Gómez N, Signes-Costa Miñana J, Lorza Blasco J, et al. Recomendaciones para la vacunación neumocócica en fumadores. Prev Tab 2012;14:174-7.
9. Suministro de vacunas para grupos de riesgo en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Departamento de Salud. Gobierno Vasco. 2013.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 12 ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2011:233-48.
11. World Health Organization (WHO). 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2008;83:373-84.
12. Giannella M, Pinilla B, Capdevila JA, Martinez Alarcon J, Munoz P, Lopez Alvarez J, et al. Pneumonia treated in the internal medicine department: focus on healthcare-associated pneumonia. Clin Microbiol Infect 2011;18:786-94.
13. Gil-Prieto R, Garcia-Garcia L, Alvaro-Meca A, Mendez C, Garcia A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). Vaccine 2011;29:412-6.
14. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Infect Dis 2012;55:e35-44.
15. Barahona Rondón L, Soriano García F, Granizo Martínez J, Santos O'Connor F, López Durán J, Fernández Roblas R. Factores relacionados con la mortalidad de la enfermedad neumocócica invasiva. Med Clin (Barc) 2004;123:575-7.

16. Payeras A, Villoslada A, Garau M, Borras M, Pareja A, Beingolea D, et al. *Pneumococcal pneumonia* in the era of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011;29:250-6.
17. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, de Diego C, Arija V, Maxenchs M, Grive M, et al. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. BMC Public Health 2008;8:222.
18. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, Bennet's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
19. Centers for Disease Control and Prevention. 2011. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2010.
20. Gutiérrez Rodríguez M, Varela González A, Ordobás Gavín M, Martín Martínez F, García Marín F, Ramos Blázquez B, et al. Invasive pneumococcal disease: Association between serotype, clinical presentation and lethality. Vaccine 2011;29:5740-6.
21. Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, Yanbeiy N, Eid A, Inderias LA, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. Medicine (Baltimore) 2000;79:210-21.
22. Bouza E, Grau I, Torres A. Clinical presentations and serotypes causing community-adquired, healthcare-associated or nosocomial invasive pneumococcal disease in adults in a multicenter clinical surveillance in Spain (2010-2012). In: 23nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013. Berlin, Germany; 2013.
23. Sicras-Mainar A, Ibanez-Nolla J, Cifuentes I, Guijarro P, Navarro-Artieda R, Aguilar L. Retrospective epidemiological study for the characterization of community- acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia in adults in a well-defined area of Badalona (Barcelona, Spain). BMC Infect Dis 2012;12:283.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012;61:816-9.
25. Chidiac C. Pneumococcal infections and adult with risk factors. Med Mal Infect 2012;42:517-24.
26. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. J Infect 2012;65:17-24.
27. Kyaw MH, Rose CE, Jr., Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. J Infect Dis 2005;192:377-86.
28. Yin Z, Rice BD, Waight P, Miller E, George R, Brown AE, et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000-2009. AIDS 2012;26:87-94.
29. Rock C, Sadlier C, Fitzgerald J, Kelleher M, Dowling C, Kelly S, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease and vaccine provision in a tertiary referral center. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013.
30. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. Br J Haematol 2002;117:444-50.
31. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Infect 2010;138:1789-95.
32. de Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, Garcia E, Ewig S, Mensa J, et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. Chest 2006;129:1219-25.
33. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:923-9.
34. Torres A, Rodriguez-Creixems M, Grau I, Molinos L, Llinares P, De la Cruz JL, et al. Underlying clinical conditions and Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in adults in Spain (ODIN study, 2010-2012). In: European Respiratory Society Annual Congress, 2013. Barcelona, Spain; 2013.
35. Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, Valentiner-Branth P, Christensen JJ, Lambertsen L, et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. PLoS Med 2009;6:e1000081.
36. Mehta AJ, Guidot DM. Alcohol abuse, the alveolar macrophage and pneumonia. Am J Med Sci 2012;343:244-7.
37. Bhatty M, Jan BL, Tan W, Pruett SB, Nanduri B. Role of acute ethanol exposure and TLR4 in early events of sepsis in a mouse model. Alcohol 2011;45:795-803.
38. Bhatty M, Pruett SB, Swiatlo E, Nanduri B. Alcohol abuse and *Streptococcus pneumoniae* infections: consideration of virulence factors and impaired immune responses. Alcohol 2011;45:523-39.
39. Gacouin A, Roussel M, Gros A, Sauvadet E, Uhel F, Chimot L, et al. Chronic alcohol exposure, infection, extended circulating white blood cells differentiated by flow cytometry and neutrophil CD64 expression: a prospective, descriptive study of critically ill medical patients. Ann Intensive Care 2012;2:50.
40. MacGregor RR, Louria DB. Alcohol and infection. Curr Clin Top Infect Dis 1997;17:291-315.
41. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. Arch Intern Med 2004;164:2206-16.
42. Hodge S, Hodge G, Ahern J. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocitic ability. Am J Respir Cell Mol Biol 2007;37:748-55.
43. Huttunen R, Heikkinen T, Syrjanen J. Smoking and the outcome of infection. J Intern Med 2011;269:258-69.
44. Bagaitkar J, Demuth DR, Scott DA. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. Tob Induc Dis 2008;4:12.
45. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. N Engl J Med 2000;342:681-9.
46. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. Eur Respir J 2008;31:1274-84.
47. Almirall J, Gonzalez CA, Balanzo X, Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. Chest 1999;116:375-9.

48. Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Linares J, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. Thorax 2010;65:77-81.
49. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. Medicine (Baltimore) 2007;86:103-11.
50. Gordin FM, Roediger MP, Girard PM, Lundgren JD, Miro JM, Palfreeman A, et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:630-6.
51. Kohli R, Lo Y, Homel P, Flanigan TP, Gardner LI, Howard AA, et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. Clin Infect Dis 2006;43:90-8.
52. Inghammar M, Engstrom G, Kahlmeter G, Ljungberg B, Lofdahl CG, Egesten A. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. Clin Microbiol Infect 2013.
53. 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;352:2082-90.
54. Klemets P, Lyytikainen O, Ruutu P, Ollgren J, Kaijalainen T, Leinonen M, et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. Thorax 2010;65:698-702.
55. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA 2012;307:1941-51.
56. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. Nefrologia 2010;30:78-86.
57. K/DIGO panel: Other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD. Kidney International Supplements 2013;3:91-111.
58. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. J Epidemiol Community Health 2012;66:1177-81.
59. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. Autoimmun Rev 2011;10:341-52.
60. Pando Sandoval A. Marcadores inflamatorios y neumonía adquirida en la comunidad (NAC): Análisis del pronóstico y capacidad predictiva a corto plazo. In: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, 2013. Barcelona, Spain; 2013.
61. Pneumococcal vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 1999;74:177-83.
62. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. Vaccine 2012;30:4717-8.
63. Rodriguez-Creixems M, Pallares R, Torres A. Clinical presentations and serotypes causing invasive pneumococcal disease in immunocompromised vs. immunocompetent adults in a multicenter clinical surveillance in Spain (2010-2012). In: 23nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013. Berlin, Germany; 2013.
64. Adriani KS, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in adults after splenectomy and hyposplenic States. Mayo Clin Proc 2013;88:571-8.
65. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. J Infect 2001;43:182-6.
66. Grau I, Ardanuy C, Linares J, Podzamczer D, Schulze MH, Pallares R. Trends in mortality and antibiotic resistance among HIV-infected patients with invasive pneumococcal disease. HIV Med 2009;10:488-95.
67. Perez-Trallero E, Marimon JM, Larruskain J, Alonso M, Ercibengoa M. Antimicrobial susceptibilities and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from elderly patients with pneumonia and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2729-34.
68. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. Clin Infect Dis 2007;45:158-65.
69. Chen LF, Chen HP, Huang YS, Huang KY, Chou P, Lee CC. Pneumococcal pneumonia and the risk of stroke: a population-based follow-up study. PLoS One 2012;7:e51452.
70. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. Circulation 2012;125:773-81.
71. Corrales-Medina VF, Serpa J, Rueda AM, Giordano TP, Bozkurt B, Madjid M, et al. Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes. Medicine (Baltimore) 2009;88:154-9.
72. Sandvall B, Rueda AM, Musher DM. Long-term survival following pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2013;56:1145-6.
73. Campos J. [Does vaccination affect the prescription of antibiotics?]. Rev Esp Quimioter 2007;20:115-8.
74. Cohen R. The need for prudent use of antibiotics and routine use of vaccines. Clin Microbiol Infect 2009;15 Suppl 3:21-3.
75. Grivea IN, Tsantouli AG, Chryssanthopoulou DC, Syrogiannopoulos GA. Interaction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine and the use of individual antibiotics among children on nasopharyngeal colonization with erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:97-105.
76. Mera RM, Miller LA, White A. Antibacterial use and *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance: A temporal relationship model. Microb Drug Resist 2006;12:158-63.
77. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. J Infect Dis 2007;196:1346-54.
78. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. J Clin Microbiol 2009;47:1012-20.

79. Oteo J, Lazaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J. Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. J Clin Microbiol 2004;42:5571-7.
80. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 2006;354:1455-63.
81. Picazo JJ, Betriu C, Rodriguez-Avial I, Culebras E, Gomez M. Surveillance of antimicrobial resistance: VIRA study 2004. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22:517-25.
82. Picazo JJ, Betriu C, Rodriguez-Avial I, Culebras E, Gomez M, Lopez F. Antimicrobial resistance surveillance: VIRA STUDY 2006. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006;24:617-28.
83. Linares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. Clin Microbiol Infect 2010;16:402-10.
84. Farrell DJ, Klugman KP, Pichichero M. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. Pediatr Infect Dis J 2007;26:123-8.
85. Perez-Trallero E, Marimon JM, Alonso M, Ercibengoa M, Garcia-Arenzana JM. Decline and rise of the antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from middle ear fluid in children: influence of changes in circulating serotypes. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:3989-91.
86. Ardanuy C, Marimon JM, Calatayud L, Gimenez M, Alonso M, Grau I, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in older people in Spain (2007-2009): implications for future vaccination strategies. PLoS One 2012;7:e43619.
87. Fenoll A, Aguilar L, Gimenez MJ, Vicioso MD, Robledo O, Granizo JJ, et al. Variations in serotypes and susceptibility of adult non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates between the periods before (May 2000-May 2001) and 10 years after (May 2010-May 2011) introduction of conjugate vaccines for child immunisation in Spain. Int J Antimicrob Agents 2012;40:18-23.
88. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis 2010;201:32-41.
89. Karnezis TT, Smith A, Whittier S, Haddad J, Saiman L. Antimicrobial resistance among isolates causing invasive pneumococcal disease before and after licensure of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. PLoS One 2009;4:e5965.
90. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine 2011;29:9127-31.
91. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, Garcia-de-Miguel MJ, Hernandez-Sampelayo T, et al. Impact of Introduction of Conjugate Vaccines in the Vaccination Schedule on the Incidence of Pediatric Invasive Pneumococcal Disease Requiring Hospitalization in Madrid (2007-2011). Pediatr Infect Dis J 2012.
92. Munier AL, de Lastours V, Varon E, Donay JL, Porcher R, Molina JM. Invasive pneumococcal disease in HIV-infected adults in France from 2000 to 2011: antimicrobial susceptibility and implication of serotypes for vaccination. Infection 2013;41:663-8.
93. Casanovas G. Vacunas incluidas en el calendario vacunal. Pediatr Integral 2006;X:23-36.
94. Calendario de vacunación del adulto de la Comunidad de Madrid. (Último acceso 15 de julio de 2013 en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142427371738&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA_pintarContenidoFinal&tvest=1156329829913.)
95. Austrian R. The current status of polyvalent pneumococcal vaccine. Clin Ther 1984;6:572-5.
96. Koskela M, Leinonen M, Haiva VM, Timonen M, Makela PH. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. Pediatr Infect Dis 1986;5:45-50.
97. Cadeddu C, De Waure C, Gualano MR, Di Nardo F, Ricciardi W. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) for the prevention of invasive pneumococcal diseases (IPDs) in the elderly: is it really effective? J Prev Med Hyg 2012;53:101-3.
98. Trotter C, Scott P, Huss A, Egger M. Pneumococcal polysaccharide vaccine effectiveness: study quality must not be ignored. Lancet Infect Dis 2008;8:664.
99. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;1:CD000422.
100. 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;19:353-63.
101. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. CMAJ 2009;180:48-58.
102. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD001390.
103. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. Lancet 2000;355:2106-11.
104. Ljungman P, Engelhard D, de la Camara R, Einsele H, Locasciulli A, Martino R, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant 2005;35:737-46.
105. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. Vaccine 2012;30:6802-8.
106. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, Szabo H, Sociale OR, Vetrano S, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. Inflamm Bowel Dis 2012;18:1042-7.
107. Melmed GY, Agarwal N, Frenck RW, Ippoliti AF, Ibanez P, Papadakis KA, et al. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2010;105:148-54.
108. Dotan I, Werner L, Vigodman S, Agarwal S, Pfeffer J, Horowitz N, et al. Normal response to vaccines in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurines. Inflamm Bowel Dis 2012;18:261-8.

109. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. N Engl J Med 1991;325:1453-60.
110. Centers for Disease Control and prevention. Recommendation of the immunization practices advisory committee (ACIP). Polysaccharide vaccine for prevention of Haemophilus influenzae type b disease. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1985;34:201-5.
111. Organización Mundial de la Salud. Duration of Protection and Revaccination. Additional summaries of information related to WHO position papers on pneumococcus. (Último acceso 15 de julio de 2013 en: http://www.who.int/immunization/PPV23_Additional_summary_Duration_protection_revaccination.pdf.)
112. A global action plan for the prevention and control of pneumonia. Bull World Health Organ 2008;86:321-416.
113. Poolman J, Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. Expert Rev Vaccines 2011;10:307-22.
114. Russell FM, Carapetis JR, Balloch A, Licciardi PV, Jenney AW, Tikoduadua L, et al. Hyporesponsiveness to re-challenge dose following pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, a randomized controlled trial. Vaccine 2010;28:3341-9.
115. Makela P, Kayhty H. Evolution of conjugate vaccines. Expert Rev Vaccines 2002;1:399-410.
116. Picazo J, Ruiz Contreras J, Casado J. Universal vaccination with PCV7 vs. VNC13: changes in invasive pneumococcal disease incidence rates by clinical presentation and children age. In: 31st Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID 2013). Milan, Italy; 2013.
117. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Hernandez B, Sanz F, Gutierrez A, Cercenado E, et al. Clonal and clinical profile of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A causing pediatric invasive infections: a 2-year (2007-2009) laboratory-based surveillance in Madrid. Vaccine 2011;29:1770-6.
118. Picazo J, Ruiz Contreras J, Casado J. Changes in incidence of serotype-specific clinical presentations of invasive pneumococcal disease following switch from PCV7 to VNC13 for universal vaccination. In: 31st Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID 2013). Milan, Italy; 2013.
119. Moore M, Link-Gelles R, Farley M, Thomas A, Reingold A, Harrsion L, et al. Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease among Children <2 Years Old, U.S, 2010. In: 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Quemotherapy (ICAAC). Chicago, EE.UU.; 2011.
120. U. S. Food and Drug Administration. Approval Letter, Prevnar13. December 30, 2011. (Último acceso 15 de julio de 2013 en: http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm285434.htm.)
121. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. Vaccine 2013.
122. Paradiso PR. Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm. Clin Infect Dis 2012;55:259-64.
123. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. Vaccine 2013.
124. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Vaccine 2013.
125. Penaranda M, Payeras A, Cambra A, Mila J, Riera M. Conjugate and polysaccharide pneumococcal vaccines do not improve initial response of the polysaccharide vaccine in HIV-infected adults. AIDS 2010;24:1226-8.
126. Lu CL, Hung CC, Chuang YC, Liu WC, Su CT, Su YC, et al. Serologic response to primary vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine is better than with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. Hum Vaccin Immunother 2013;9.
127. Hung CC, Chang SY, Su CT, Chen YY, Chang SF, Yang CY, et al. A 5-year longitudinal follow-up study of serological responses to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination among patients with HIV infection who received highly active antiretroviral therapy. HIV Med 2009;11:54-63.
128. Glesby M, Brinson C, Greenberg R. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in VIH+ adults with prior 23-valent pneumococcal polysaccahride vaccination. In: 20th Conference of Retroviruses and opportunistic infections (CROI). Atlanta, EE.UU.; 2013.
129. Ljungman P, Small TN. Update to vaccination guidelines. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:1608-9.
130. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, De La Camara R, Martino R, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2009;48:1392-401.
131. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, MacDonald K, Malley R, et al. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2003;101:831-6.
132. Musher DM, Rueda AM, Nahm MH, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Initial and subsequent response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines administered sequentially to adults who have recovered from pneumococcal pneumonia. J Infect Dis 2008;198:1019-27.
133. Lu CL, Chang SY, Sun HY, Liu WC, Tseng YT, Hsieh CY, et al. Impact of vaccination with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine on virologic and immunologic outcomes among HIV-infected adult patients in the era of highly active antiretroviral therapy. J Formos Med Assoc 2012;111:445-51.
134. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafulirwa G, Longwe H, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. N Engl J Med 2010;362:812-22.
135. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. N Engl J Med 2003;349:1341-8.

136. Chen M, Ssali F, Mulungi M, Awio P, Yoshimine H, Kuroki R, et al. Induction of opsonophagocytic killing activity with pneumococcal conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected Ugandan adults. Vaccine 2008;26:4962-8.
137. Costa I. Evaluation of humoral response to heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in VIH-infected children. Rev Saude Publica 2008;42:1-6.
138. Crum-Cianflone NF, Huppler Hullsiek K, Roediger M, Ganesan A, Patel S, Landrum ML, et al. A randomized clinical trial comparing revaccination with pneumococcal conjugate vaccine to polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. J Infect Dis 2010;202:1114-25.
139. Feikin DR, Elie CM, Goetz MB, Lennox JL, Carlone GM, Romero-Steiner S, et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. Vaccine 2001;20:545-53.
140. Lesprit P, Pedrono G, Molina JM, Goujard C, Girard PM, Sarrazin N, et al. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. AIDS 2007;21:2425-34.
141. Miiro G, Kayhty H, Watera C, Tolmie H, Whitworth JA, Gilks CF, et al. Conjugate pneumococcal vaccine in HIV-infected Ugandans and the effect of past receipt of polysaccharide vaccine. J Infect Dis 2005;192:1801-5.
142. Sogaard OS, Schonheyder HC, Bukh AR, Harboe ZB, Rasmussen TA, Ostergaard L, et al. Pneumococcal conjugate vaccination in persons with HIV: the effect of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2010;24:1315-22.
143. Thanee C, Pancharoen C, Likitnukul S, Luangwedchakarn V, Umrod P, Phasomsap C, et al. The immunogenicity and safety of pneumococcal conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected Thai children. Vaccine 2011;29:5886-91.
144. Antin JH, Guinan EC, Avigan D, Soiffer RJ, Joyce RM, Martin VJ, et al. Protective antibody responses to pneumococcal conjugate vaccine after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2005;11:213-22.
145. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, Camara Rde L, Martino R, et al. Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EBMT IDWP01 trial. Vaccine 2010;28:2730-4.
146. Cordonnier C, Labopin M, Jansen KU, Pride M, Chesnel V, Bonnet E, et al. Relationship between IgG titers and opsonocytophagocytic activity of anti-pneumococcal antibodies after immunization with the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant. Bone Marrow Transplant 2010;45:1423-6.
147. Meisel R, Kuypers L, Dirksen U, Schubert R, Gruhn B, Strauss G, et al. Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2007;109:2322-6.
148. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, MacDonald K, Malley R, et al. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2003;101:831-6.
149. Kumar D, Chen MH, Welsh B, Siegal D, Cobos I, Messner HA, et al. A randomized, double-blind trial of pneumococcal vaccination in adult allogeneic stem cell transplant donors and recipients. Clin Infect Dis 2007;45:1576-82.
150. Sinisalo M, Vilpo J, Itala M, Vakevainen M, Taurio J, Aittoniemi J. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Vaccine 2007;26:82-7.
151. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, Trachana M, Pratsidou-Gertsi P, Tritsoni M, et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. Vaccine 2010;28:5109-13.
152. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheum 2011;63:3723-32.
153. Gomez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Canete JD, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients]. Reumatol Clin 2011;7:284-98.
154. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011;70:1704-12.
155. Liakou CD, Askiti V, Mitsioni A, Stefanidis CJ, Theodoridou MC, Spoulou VI. Safety, immunogenicity and kinetics of immune response to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with idiopathic nephrotic syndrome. Vaccine 2011;29:6834-7.
156. Vieira S, Baldacci ER, Carneiro-Sampaio M, Doria Filho U, Koch VH. Evaluation of antibody response to the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2009;24:83-9.
157. Forstner C, Plefka S, Tobudic S, Winkler HM, Burgmann K, Burgmann H. Effectiveness and immunogenicity of pneumococcal vaccination in splenectomized and functionally asplenic patients. Vaccine 2012;30:5449-52.
158. Meerveld-Eggink A, de Weerdt O, van Velzen-Blad H, Biesma DH, Rijkers GT. Response to conjugate pneumococcal and Haemophilus influenzae type b vaccines in asplenic patients. Vaccine 2011;29:675-80.
159. Mikoluc B, Kayhty H, Bernatowska E, Motkowski R. Immune response to the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in 30 asplenic children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:923-8.
160. Smets F, Bourgois A, Vermylen C, Brichard B, Slacmuylders P, Leyman S, et al. Randomised revaccination with pneumococcal polysaccharide or conjugate vaccine in asplenic children previously vaccinated with polysaccharide vaccine. Vaccine 2007;25:5278-82.
161. Stanford E, Print F, Falconer M, Lamden K, Ghebrehewet S, Phin N, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. Hum Vaccin 2009;5:85-91.
162. Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, Harnden S, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:499-505.

163. Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in the elderly in England and Wales. Eur J Epidemiol 2004;19:365-75.
164. Ogilvie I, Khoury AE, Cui Y, Dasbach E, Grabenstein JD, Goetghebeur M. Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: a systematic review of conclusions and assumptions. Vaccine 2009;27:4891-904.
165. Evers SM, Ament AJ, Colombo GL, Konradsen HB, Reinert RR, Sauerland D, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:531-40.
166. Muhammad RD, Oza-Frank R, Zell E, Link-Gelles R, Narayan KM, Schaffner W, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among high-risk adults since the introduction of pneumococcal conjugate vaccine for children. Clin Infect Dis 2013;56:e59-67.
167. Jiang Y, Gauthier A, Annemans L, van der Linden M, Nicolas-Spony L, Bresse X. Cost-effectiveness of vaccinating adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in Germany. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2012;12:645-60.
168. Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, Trotter CL, Miller E, Edmunds WJ. Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis. BMJ 2012;345:e6879.
169. Boccalini S, Bechini A, Levi M, Tiscione E, Gasparini R, Bonanni P. Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy. Hum Vaccin Immunother 2013;9.
170. Kuhlmann A, Theidel U, Pletz MW, von der Schulenburg JM. Potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of adult pneumococcal vaccination in Germany. Health Econ Rev 2012;2:4.
171. Ament A, Fedson DS, Christie P. Pneumococcal vaccination and pneumonia: even a low level of clinical effectiveness is highly cost-effective. Clin Infect Dis 2001;33:2078-9.
172. Rozenbaum MH, Hak E, van der Werf TS, Postma MJ. Results of a cohort model analysis of the cost-effectiveness of routine immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine of those aged > or =65 years in the Netherlands. Clin Ther 2010;32:1517-32.
173. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Nuorti JP, Zimmerman RK. Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. JAMA 2012;307:804-12.
174. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Lee BY, Zimmerman RK. Modeling of cost effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination strategies in U.S. older adults. Am J Prev Med 2013;44:373-81.
175. Weycker D, Sato R, Strutton D, Edelsberg J, Atwood M, Jackson LA. Public health and economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged >/=50 years. Vaccine 2012;30:5437-44.
176. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2009;44:521-6.
177. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; Grupo de Trabajo de Alcohol de la semFYC. Recomendaciones semFYC: Alcohol. Barcelona: 2000.