Documento de consenso

Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017 ◊, Δ

Fernando González-Romo[1]
Juan José Picazo[1]
Amós García Rojas[2]
Moisés Labrador Horrillo[3]
Vivencio Barrios[4]
María Carmen Magro[5]
Pedro Gil Gregorio[6]
Rafael de la Cámara[7]
Alejandro Rodríguez[8]
José Barberán[9]
Francisco Botía Martínez[10]
Manuel Linares Rufo[11]
Isabel Jimeno Sanz[12]
José María Portolés[13]
Francisco Sanz Herrero[14]
Javier Espinosa Arranz[15]
Valle García-Sánchez[16]
María Galindo Izquierdo[17]
Enrique Mascarós[18]

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

RESUMEN

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y la neumonía neumocócica (NN) suponen un grave problema de salud entre los adultos de mayor edad y aquellos 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 y la NN se encuentra la vacunación, aunque las coberturas vacunales 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 a cualquier edad de la vida a partir de las 6 semanas de vida y genera una respuesta inmunitaria más potente que la VNP23 frente a la mayoría de los 13 serotipos en ella incluidos. En el año 2013 las 16 Sociedades Científicas más directamente relacionadas con los grupos de riesgo para padecer ENI publicamos un documento de Consenso con una serie de recomendaciones basadas en las evidencias científicas respecto a la vacunación antineumocócica en el adulto con condiciones especiales y patología de base. Se estableció un compromiso de discusión y actualización ante la aparición de nuevas evidencias. Fruto de este trabajo de revisión, presentamos una actualización del anterior documento junto a otras nuevas Sociedades Científicas donde destaca la recomendación por edad.

Palabras Clave: Enfermedad Neumocócica Invasiva, neumonía, neumococo, *S. pneumoniae*, vacunación, adulto, anciano, patología de base, grupo de riesgo, consenso, Sociedad Científica.

Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update

ABSTRACT

Invasive pneumococcal disease (IPD) and pneumococcal pneumonia (PP) represent an important health problem among aging adults and those with certain underlying pathologies and some diseases, especially immunosuppressed and some immunocompetent subjects, who are more susceptible to infections and present greater severity and worse evolution. Among the strategies to prevent IPD and PP, vaccination has its place, although vaccination coverage in this group is lower than desirable. Nowadays, there are 2 vaccines available for adults. Polysacharide vaccine (PPV23), used in patients aged 2 and older since decades ago, includes a greater number of serotypes (23), but it does not generate immune memory, antibody levels decrease with time, causes an immune tolerance phenomenon, and have no effect on nasopharyngeal colonization. PCV13 can be used from children 6 weeks of age to elderly and generates an immune response more powerful than PPV23 against most of the 13 serotypes included in it. In the year 2013 the 16 most directly related to groups of risk of presenting IPD publised a series of vaccine recommendations based on scientific evidence regarding anti-pneumococcal vaccination in adults with underlying pathologies and

Correspondencia:
Fernando González Romo
Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid
E-mail: fgromo@salud.madrid.org

◊Este documento está avalado por las 18 Sociedades Científicas.

ΔLas recomendaciones de este documento están basadas en los datos y resultados de los estudios disponibles hasta el momento de la publicación. Este documento es la actualización de un Consenso previo de 16 SS.CC. publicado en el año 2013[1] y podrá, eventualmente, seguir actualizándose 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.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

special conditions. A commitment was made about updating it if new scientific evidence became available. We present an exhaustive revised document focusing mainly in recommendation by age in which some more Scientific Societies have been involved.

Key words:Invasive Pneumococcal Disease, pneumonia, pneumococcus, *S. pneumoniae*, vaccination, adult, elderly, underlying pathology, risk group, consensus, Scientific Association.

OBJETIVO/JUSTIFICACIÓN

Desde junio de 2010 se encuentra disponible en España la vacuna conjugada frente a 13 serotipos de *S. pneumoniae* cuya ficha técnica incluye actualmente su indicación para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y la neumonía neumocócica (NN) en adultos ≥ 18 años y personas de edad avanzada[2].

Desde el año 2012 distintas Comunidades Autónomas y Asociaciones Profesionales han ido actualizando progresivamente 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 incidencia de ENI, y la variable respuesta a las distintas vacunas antineumocócicas disponibles, era oportuno y necesario que todas las especialidades médicas implicadas, a través de sus respectivas Sociedades Científicas como principales órganos de expresión, colaborasen juntas en evaluar y discutir las evidencias actuales y reunir sus recomendaciones respecto a las vacunas disponibles en un mismo documento de Consenso que se publicó en el año 2013[1]. Tal y como se hizo en constar en dicho documento, las Sociedades Científicas participantes se comprometieron a revisar y actualizar el citado Consenso cuando las evidencias científicas así lo aconsejasen. Este documento representa una actualización sobre el publicado hace 3 años y, al igual que el anterior, 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.

LOS 10 PUNTOS CLAVE

1. La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y la neumonía neumocócica (NN) son una importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo.

2. La ENI se presenta con diferentes formas clínicas siendo la neumonía bacteriémica la más frecuente. Determinadas condiciones y enfermedades concomitantes subyacentes aumentan el riesgo de ENI y NN, así como la mala evolución de ambas.

3. La vacunación antineumocócica contribuye a reducir las resistencias antibióticas de *S. pneumoniae* que venían aumentando antes de la introducción de la vacunación antineumocócica conjugada (VNC) infantil.

4. La vacuna polisacárida (VNP23), que se emplea en mayores de 2 años de edad es la que más serotipos incluye, pero presenta limitaciones: 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 ha mostrado una limitada efectividad vacunal en estos grupos de riesgo.

5. La vacuna conjugada (VNC13) puede emplearse en cualquier edad a partir de las 6 semanas de vida, genera memoria inmunitaria, una respuesta inmunitaria más potente que la vacuna polisacárida (VNP23) y un mayor impacto al actuar sobre la colonización nasofaríngea. Entre las limitaciones se encuentran el menor número de serotipos incluidos y el nicho de colonización nasofaríngea libre a ocupar

6. Un reciente ensayo clínico con más de 84.000 participantes mayores de 64 años ha demostrado eficacia vacunal de VNC13 en la prevención no solo de la ENI sino de la neumonía neumocócica. Aunque aún se precisan más estudios de eficacia de ambas vacunas en distintas situaciones comórbidas, es esperable un claro beneficio en términos de morbimortalidad, especialmente con la vacuna conjugada (VNC13).

7. Probablemente, la vacunación infantil sistemática podría prevenir morbilidad y mortalidad asociada a la infección neumocócica en los adultos (protección indirecta). No obstante, hasta que la vacunación sistemática de la población infantil se mantenga durante varios años, la utilización de la VNC13 parece estar justificada en los grupos de adultos de mayor riesgo.

8. Entre los grupos de riesgo este panel 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, otras neoplasias, 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 tanto sanos ≥65 años, como aquellos 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 insuficiencia cardiaca crónica, cardiopatía isquémica, valvulopatías, cardiopatías congénitas, hipertensión con afectación cardíaca y pacientes con patología cerebrovascular), diabetes mellitus en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, tabaquismo y abuso del alcohol.

10. Las 18 Sociedades Científicas firmantes de este Consenso consideran que los adultos de 65 años o más y aquellos con las patologías de base enumeradas en los puntos clave 8 y 9 deberían vacunarse frente a neumococo y recibir, preferentemente, al menos, 1 dosis de VNC13 que se administrará siempre antes que VNP23 con un intervalo mínimo de 8 semanas (óptimo de 1 año) en aquellos casos en los que la revacunación con ésta última esté también indicada. Nuestras SS.CC. encuentran entre sus objetivos mejorar la formación y respuesta del profesional sanitario ante una evidencia en la protección frente a la enfermedad neumocócica invasora y la neumonía neumocócica que no siempre es aplicada en la práctica clínica.

Desgraciadamente, aún existe un margen de mejora en la aplicación en la práctica clínica de este tipo de recomendaciones como se ha puesto en evidencia, por poner un ejemplo, en pacientes nefrópatas donde en un estudio retrospectivo sobre 362 trasplantados publicado en 2016, el 45% no había recibido ningún tipo de vacunación antineumocócica[3]. La probabilidad de ser vacunados dependió de factores sociales y relacionados con los facultativos y los centros sanitarios donde eran atendidos. Igualmente otro estudio holandés de 2015 sobre 132 nefrólogos mostraba que el grado de implicación en terapias preventivas era insuficiente. Así la tasa de inmunización frente a gripe fue cercana al 91%, pero frente a la hepatitis B solo del 27,3% y aun menores para neumococo, meningococo o tétanos. Resultados similares se han obtenido en otros estudios sobre distintos pacientes inmunodeprimidos[4–6]. Incluso en una de las poblaciones de mayor riesgo de ENI y NN -como son los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)- solo uno de cada cinco han recibido alguna vacuna frente a neumococo[7–9]. En España un estudio observacional multicéntrico con diseño caso-control, con la participación de 19 hospitales de 7 Comunidades Autónomas, mostró que la cobertura de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (VNP23) en los pacientes mayores de 65 años hospitalizados es baja (43.8%)[10]. Los factores que se asociaron con haber recibido la VNP23 fueron aquellos dependientes de un mayor contacto con los agentes sanitarios (más de 3 visitas al médico de atención primaria durante el año previo) y la vacunación antigripal en cualquiera de las tres campañas previas[10]. Un estudio poblacional en Cataluña abarcando más de 2 millones de personas mayores de 50 años determinó que solo el 38,8% habían recibido la VNP23 y apenas el 0,2% la vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos (VNC13) aunque para ambas vacunas el porcentaje aumentaba según lo hacía la edad alcanzado, por ejemplo, el 79,5% en mayores de 80 años para la VNP23[11]. En los pacientes considerados de alto riesgo los porcentajes fueron del 59,2% para VNP23 y tan solo del 1,2% para VNC13. La colaboración entre niveles asistenciales es esencial para elevar las coberturas vacunales especialmente de vacunas como la anti-neumocócica que se percibe como destinada solo a un determinado subgrupo de pacientes[12]. Dado que entre los principales factores que se asocian con el éxito de la vacunación se encuentra un mayor contacto con los agentes sanitarios (más de 3 visitas en el año previo), quizás el médico de atención primaria pueda jugar un papel de especial relevancia de cara a lograr este objetivo y a él se han dirigido otras recientes recomendaciones vacunales frente a neumococo de grupos de expertos[13].

Entre el primer documento Consenso y éste, las Autoridades Sanitarias también elaboraron recomendaciones públicas relativas a la vacunación antineumocócica conjugada en adultos con determinados perfiles de riesgo[14]. Los objetivos de estos documentos son diferentes por lo que se emplearon elementos de análisis que pueden no coincidir. El profesional médico, tanto de atención primaria como de especializada, puede encontrar en el farmacéutico comunitario un gran apoyo para lograr incrementar la cobertura vacunal de dichos pacientes mediante la prevención, promoción y protección de la salud pública y educación sanitaria en general informando al ciudadano sobre las ventajas de la vacunación antineumocócica y estableciendo con el médico una vía de comunicación directa. Para ello, los farmacéuticos comunitarios realizan estrategias formativas a través de sus órganos de expresión, que han incluido la vacunación antineumocócica, y han elevado junto a otras SS.CC. propuestas innovadoras como documentos de derivación de pacientes al médico de familia[15].

LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA COMO PROBLEMA SANITARIO

Epidemiología, carga de enfermedad y mortalidad

Streptococcus pneumoniae constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo[16]. Según estimaciones de la OMS, es responsable de 1,6 millones de muertes anuales, la enfermedad prevenible por vacunas que más mortalidad causa[16], siendo los más afectados los niños más pequeños y los adultos de mayor edad[17]. 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[18], durante el periodo 2003-2007, se registraron un total de 75.932 muertes por NAC en adultos de 50 años, o más, de edad[19]. Tomando los datos de alta hospitalaria por enfermedad neumocócica del año 2011 en toda España en adultos >18 años se produjeron 10.861 casos (tasa de incidencia anual 0,28/1000 personas) con una tasa de letalidad del 8% y un coste por hospitalización de 57 millones de euros[20]. La mortalidad asociada a la neumonía neumocócica oscila entre <1% en jóvenes adultos y el 10-30% en la neumonía bacteriémica del anciano[21]. 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%[22]. Un estudio de cohortes poblacional en mayores de 60 años en Tarragona entre los años 2008 y 2011 estimó una incidencia anual de neumonía neumocócica bacteriémica y no bacteriémica de 0,21 y 1,45 por 1000 personas, respectivamente[23]. Asi mismo estimaron un porcentaje de mortalidad similar a los ya descritos del 10,4% (12,5% en neumonía bacteriémica y 10,1% en no bacteriémica). 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%[24] y otro que incluyó 11.240 individuos de 65 años o mayores, procedentes de varios lugares de España, encontró una mortalidad del 13%[25].

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[26]. 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[27]. En 26 países europeos la incidencia de ENI en el año 2010 en menores de 1 año de edad se estimó en 18,5 casos/10^5 habitante y en ≥65 años en 15,6[28]. 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[29]. En Galicia, en el periodo de 2011 y 2012 el 56,2% de todas las cepas productoras de ENI se aislaron en adultos ≥65 años con una TI de 24,7/10^5 habitantes[30].

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[31]. 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. especto al lugar de adquisición, el 78% fue comunitaria, el 15,3% asociada a cuidados sanitarios y un 6,7% nosocomial[32].

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)[25]. Además, comporta una importante carga pues hasta el 75% de los casos requiere ingreso hospitalario[25]. 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[19]. 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 *Streptococcus pneumoniae* (57,5%; 34,7% en los pacientes ambulatorios y 71,9% en los pacientes hospitalizados, p>0,001)[33].

Tabla 1 **Incidencia anual y Riesgo Relativo de Enfermedad Neumocócica Invasora en personas con inmunodepresión en relación a población inmunocompetente 2010/2011. Adaptado de Shigayeva et al[38].**

Patología de base	N de estudio	Incidencia (casos de ENI/10^5 personas/año)	IRR (IC 95%)
Inmunocompetente	3.973.048	4,8	
Inmunodeprimido (todos)	112.439	56	12 (8,7-15)
Insuficiencia renal crónica en diálisis	2.798	89	19 (5,3-65)
Infección VIH	19.274	56	11 (6,1-21)
Tumor hematológico	9.038	266	55 (36-84)
Leucemia aguda	850	647	134 (58-313)
Leucemia crónica	1.818	220	46 (17-124)
Linfoma	5.184	106	22 (9,4-51)
Mieloma múltiple	945	847	176 (87-358)
TOS/TPH	4.377	217	45 (24-86)
Drepanocitosis	1.226	122	25 (5,1-127)
Enfermedad sistémica autoinmune[a]	20.427	20	4,1 (1,5-11)
Tratamiento inmunosupresor[b]	55.300	19	3,9 (2,1-7,3)

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana; TOS: Trasplante de órgano sólido; TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

[a]Incluye Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerosis Sistémica, Síndrome de Sjögren y Polimisositis-dermatomiositis

[b]Incluye casos de adultos recibiendo tratamiento inmunosupresor con patología de base como EPOC, Asma, Enfermedad Inflamatoria Intestinal o Artritis Reumatoide.

Condiciones y patologías de base como factor de riesgo

Como se ha mostrado en el apartado anterior, la edad es uno de los factores de riesgo más importantes en la enfermedad neumocócica, no solo porque con la edad hay mayor probabilidad de que se acumulen otras enfermedades que predispongan a la enfermedad, sino en sí misma debido al fenómeno de la inmunosenescencia. Este fenómeno provoca que con los años se observen, entre otras alteraciones, un descenso en el número de células inmunitarias, un estado de inflamación crónica, una menor activación inmune tras la estimulación, una alteración en la capacidad de fagocitosis y una alteración en la funcionalidad de la inmunidad humoral aunque las concentraciones absolutas permanezcan relativamente estables[34]. En una larga cohorte de pacientes sanos sin otros factores de riesgo la probabilidad de sufrir neumonía neumocócica o ENI se multiplica hasta por 4,8 o 4,6, respectivamente, en el grupo de mayores de 64 años comparado con el grupo entre 18 y 49 años[35].

Además de la edad, entre las condiciones médicas y enfermedades concomitantes subyacentes que aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva y su evolución destacan aquellas 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; tumor sólido o hematopatía maligna; pacientes con enfermedad autoinmune y tratados con corticoides, inmunosupresores o productos inmunobiológicos; pacientes diabéticos; con fístulas de líquido cefalorraquídeo, implantes cocleares así como pacientes con asplenia anatómica o funcional[17,36,37].

En un estudio de vigilancia de la ENI en Canadá desde 1995 a 2012 se analizaron la incidencia y mortalidad de 2115 casos en pacientes inmunocomprometidos de un total de 7604 casos observados durante ese periodo[38]. La incidencia en individuos inmunodeprimidos era 12 veces superior a la de inmunocompetentes (8,7-15,0; IC95%) y la mortalidad también era mayor (OR de 1,8 en pacientes entre 15-64 años de edad y de 1,3 en pacientes ≥65 años). La incidencia fue más elevada en pacientes hematológicos (IRR 55), particularmente en pacientes con mieloma (IRR 176) y en receptores de trasplante de órgano sólido o TPH (IRR 45). Las IRR para drepanocitosis, insuficiencia renal crónica en diálisis, infección por VIH, enfermedades autoinmunes sistémicas y terapias inmunosupresoras fueron de 25, 19, 11, 4,1 y 3,9 respectivamente[38] (tabla 1).

Los pacientes infectados por el VIH mostraron la mayor disminución en incidencia de ENI, casi 3 veces me-

nor entre el año 1995 (29,7) y 2010/2011 (11,1). Entre los receptores de TPH la incidencia es más elevada en los TPH alogénicos que en los autólogos (805 frente a 381 casos/10^5; 590 frente a 199/10^5)[7,8] y particularmente en aquellos con enfermedad injerto contra huésped (1800/10^5)[7]. Estas incidencias en TPH alogénico y autólogo son 50-10 veces más elevadas, respectivamente, que la población inmunocompetente[38].

En Suecia, Backhaus et al.[39] en un estudio evaluaron un periodo de 45 años (1964-2008) y mostró que la incidencia de ENI en mayores de 65 años se había triplicado (de 11 a 40 casos por 10^5 habitantes/año) y la mortalidad asociada a ENI se había duplicado (de 2,5 a 5,4 muertes por 10^5 habitantes/año). Así mismo, los autores encontraron entre los principales factores de riesgo (en Riesgo Relativo) el mieloma múltiple (154,4), leucemia y linfoma (29,2), hemodiálisis (22,5), cáncer de pulmón (22,4) y diálisis peritoneal (18,6). A estos factores le siguieron la infección por el VIH (16,3), lupus eritematoso sistémico (14,2) y la asplenia (14,1) entre otros.

También en EE.UU., Shea et al. estudiaron una amplia cohorte retrospectiva de 3 aseguradoras médicas de áreas geográficas diferentes entre los años 2007 y 2010 con una base de datos de adultos entre 18-49 años, 50-64 años y ≥65 años que sumaba un seguimiento total de 49,3; 30,6; y 11,7 millones de personas-año, respectivamente[35]. En este estudio se confirmaban numerosas condiciones médicas como factores de riesgo incrementado de sufrir neumonía neumocócica y ENI y se añadían otras menos presentes en estudios previos como artritis reumatoide, lupus, enfermedad de Crohn o enfermedades neuromusculares y convulsivas (tabla 2). Se apreció también como el riesgo era mayor según aumentaba la edad, así como el efecto sumatorio sobre el riesgo según se acumulaban varios factores de riesgo. De este modo, en todos los grupos etarios la probabilidad de sufrir neumonía neumocócica o ENI en pacientes con 2 condiciones médicas consideradas de riesgo (p.ej, diabetes y enfermedad cardiovascular crónica) era similar a la de un paciente considerado en el estudio como de alto riesgo (p. ej., un inmunodeprimido) y si se acumulaban 3 condiciones el riesgo casi se duplicaba al de alto riesgo[35]. Un hallazgo muy similar encontraron Baxter et al. tras un seguimiento de más de 15 millones de personas-año de la detallada base de datos de la Kaiser Permanente entre los años 2008 y 2014 donde el riesgo relativo ajustado en los inmunodeprimidos fue de 6,8 y entre aquellos con 3 patologías de base era de 5,2[40].

El abuso del alcohol se ha asociado claramente con la neumonía neumocócica, relación que además es dosis-dependiente[41], y que favorece cuadros más graves que, incluso, en un estudio español se ha

Tabla 2 **Rate Ratio (RR) y Tasas de Incidencia por 10^5 habitantes (TI) de padecer Neumonía Neumocócica/ Enfermedad Neumocócica Invasora según patología de base y rango etario en EE.UU. Adaptado de Shea et al[35].**

	18-49 años		50-64 años		≥65 años	
	TI por 10^5	RR	TI por 10^5	RR	TI por 10^5	RR
Sano	**14/1,8**		**25/4,5**		**67/8,3**	
En riesgo	**44/5,6**	**3,1/3,0**	**80/12**	**3,2/2,7**	**210/23**	**3,1/2,8**
Alcoholismo	51/14,1	3,6/7,7	116/29,6	4,6/6,6	305/41,8	4,5/5,0
Asma	52/4,5	3,7/2,5	124/16,7	4,9/3,8	398/34,2	5,9/4,1
Enfermedad cardiaca crónica	72/7,2	5,1/3,9	106/13	4,2/2,9	254/26,6	3,8/3,2
Enfermedad hepática crónica	90/18,7	6,4/10,2	148/28,5	5,8/6,4	287/53,4	4,3/6,4
Enfermedad pulmonar crónica	126/11,6	8,9/6,3	248/34,4	9,8/7,7	516/51,1	7,7/6,2
Tratamiento glucocorticoides	39/6,2	2,7/3,4	61/10	2,4/2,2	128/15,2	1,9/1,8
Diabetes	44/5,5	3,1/5,5	76/11,6	3,0/2,6	187/21,1	2,8/2,5
Enfermedad neuromuscular o convulsiva	81/7,2	5,7/3,9	136/21,5	5,3/4,8	330/38,1	4,9/4,6
Artritis reumatoide/Lupus/ Enfermedad Crohn	63/13	4,4/7,1	108/21,1	4,3/4,7	266/33,3	4,0/4,0
Tabaquismo	42/6,5	3,0/3,6	111/19,2	4,4/4,3	264/34,9	3,9/4,2
En alto riesgo	**103/18,5**	**7,3/10,1**	**149/30,8**	**5,9/6,9**	**290/36,7**	**4,3/4,4**
Enfermedad renal crónica	197/26,8	13,9/14,6	285/57,9	4,2/13,0	438/50	6,5/6,0
Implante coclear	165/0	11,7/-	0/0	0/-	262/87,4	3,9/10,5
Inmunodeficiencia congénita	265/68,8	18,7/37,5	418/105,2	16,4/2,2	632/118,1	9,4/14,2
Leucemia	237/52,1	16,7/28,4	339/68	13,3/15,3	565/110,9	8,4/13,3
Asplenia	346/59,9	24,4/32,6	464/125,4	18,3/28,1	710/116,3	10,5/14,0
Infección VIH	138/40,3	9,8/22,0	165/54,7	6,5/12,3	329/27,4	4,9/3,3
Inmunodeprimidos	100/15,5	7,1/8,4	148/28,9	5,8/6,5	278/36,4	4,1/4,4

mostrado como factor de riesgo independiente de ingreso en UCI (OR 1,9; p=0,01)[42,43]. 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)[44]. 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[45]. Los mecanismos fisiopatológicos propuestos para esta asociación son múltiples, el principal, y bien conocido, es la alteración funcional de los macrófagos alveolares[42,46], 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[47-49]. 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 contribuyen al aumento de riesgo de infección como malnutrición, hepatopatía, mala higiene dental o tabaquismo activo[49,50].

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[51-54]. 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 EEUU 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%[55]. 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.[56] 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[57]. 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[58,59]. 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[60,61]. La intensidad del hábito tabáquico se cuantifica en 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[62].

La EPOC constituye la principal comorbilidad respiratoria asociada a la ENI, especialmente a la neumonía neumocócica bacteriémica, pero además 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)[63]. 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[64]. 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 1300 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)[65]. Un metanálisis confirmaba esta asociación aunque si bien el riesgo ajustado estimado (OR) de sufrir un episodio en pacientes asmáticos mayores de 18 años era de 6,7 (IC95% 1,6-27,3), en pacientes entre 2-49 años con asma de bajo riesgo era de 1,7 (IC95% 0,99-3,0)[66].

Al igual que los anteriores, los pacientes con enfermedades crónicas del corazón también tienen una especial susceptibilidad a contraer infecciones del tracto respiratorio que, no sólo van a ser más frecuentes, sino que además cuando aparecen cursan con una peor evolución y un mayor número de complicaciones[67]. La cardiopatía que más predispone a las infecciones respiratorias probablemente sea la insuficiencia cardiaca crónica, pero otras patologías como la cardiopatía isquémica, las valvulopatías (excluyendo las banales sin repercusión hemodinámica), las cardiopatías

Tabla 3 **Odds Ratio (OR) por edad según patología respiratoria. Adaptado de Inghammar et al[63].**

	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

congénitas o la hipertensión con afectación cardíaca.

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen un cierto grado de alteración de la inmunidad innata y adaptativa que les predispone por un lado a un riesgo aumentado de ingreso por infecciones así como una mayor estancia hospitalaria que las personas con función renal normal y por otro a una respuesta menor y más corta tras la vacunación[68]. 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)[69]. La medición del eFG se basa en la medición de creatinina sérica estandarizada y la aplicación de la formula CKD-EPI[69]. 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[70]. 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 (**K**idney **D**isease **I**nitiative **G**lobal **O**utcomes) 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[71]. 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[71].

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU), son enfermedades crónicas caracterizadas por una respuesta inmune inapropiada lo cual justifica un incremento del riesgo de infecciones en los pacientes que la padecen. En un estudio de cohortes danés que incluye a 74.156 pacientes con EII seguidos durante los años 1977-2013, se encontró que el riesgo de ENI era significativamente mayor en comparación con el grupo control, siendo más frecuente en pacientes con EC que en pacientes con CU[72]. Este aumento del riesgo se produce principalmente durante los primeros seis meses tras el diagnóstico de la enfermedad. En este trabajo, el tratamiento inmunosupresor, incluyendo los anticuerpos anti-TNF, tuvo un impacto limitado en el aumento del riesgo de esta infección lo que sugiere que el riesgo de ENI está asociado a la respuesta inmune inapropiada que subyace en estos pacientes.

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 hospitalarias nacionales inglesas (1999-2008)- el riesgo de hospitalización por ENI de pacientes con enfermedades mediadas por el sistema inmunitario comparado a cohortes control[73]. 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)][73]. El riesgo de infección neumocócica está aumentado en las enfermedades autoinmunes incluso en pacientes no sometidos a tratamiento inmunosupresor[73,74].

Algunos estudios recogen el antecedente de neumonía neumocócica previa entre pacientes con infección neumocócica[44,75] 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.[36,76,77]. En España, la Región de Murcia, País Vasco, Castilla y León, Madrid, Galicia, Asturias y Canarias han incluido en sus condiciones de financiación de VNC13 el antecedente de ENI previa confirmada[14,78,79]. El antecedente de neumonía aumenta el riesgo de un episodio posterior de 2,39 a 6,25 veces[80].

La edad o 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[81], 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; trasplante 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 letalidad significativamente superior (tabla 4)[81]. En los casos de ENI de 2011 y 2012 de Galicia se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con los grupos de edad siendo las tasas de letalidad más altas las de los mayores de 70 años (23,3%) y el grupo entre 65-74 años (15,3%)[30]. En Tarragona la mortalidad por ENI en el grupo ≥65 años era más de 4 veces mayor que en el grupo de adultos entre 15-64 años[82]. 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)[83]. En nuestro país, la tasa de mortalidad por ENI en el paciente esplenectomizado se ha descrito

Tabla 4 **Distribución de pacientes según situación inmune y patología de base. Adaptado de Rodriguez-Creixems M et al[81]. *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***

de hasta el 55%[84] estando estadísticamente relacionada en el análisis multivariante[30]. 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[85]. La diabetes es un factor independiente para desarrollar bacteriemia en el paciente con neumonía neumocócica que, a su vez, se asocia con mayor mortalidad (OR 2,57)[86]. 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[30,37,87], pacientes con complicaciones cardiacas[88,89], con patología renal y, por supuesto, en inmunodeprimidos[30]. Otros factores como el hábito tabáquico activo se asoció a un aumento 5 veces superior de la mortalidad en 30 días en pacientes ingresados por NAC[90].

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%[18]. En otro estudio español sobre 1258 adultos con neumonía neumocócica invasora en los que el 48,9% presentó fallo respiratorio en el momento de la presentación, se comprobó que los factores de riesgo independientes para esta forma más grave de presentación eran la edad >50 años (OR 1,63), EPOC (OR 1,54), enfermedad cardiovascular (OR 1,49) y la infección por los serotipos 3 (OR 1,97), 19A (OR 2,34) y 19F (OR 3,55)[91]. Sanz et al, también han descrito recientemente que aquellos pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica producida por los serotipos incluidos en la VNC13 tenían más probabilidades de sufrir complicaciones respiratorias (insuficiencia respiratoria o necesidad de ventilación mecánica) que las producidas por serotipos no vacunales (61,3% vs 35,3%; p=0,036)[92].

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[93]. 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[88,94-96]. En general, se ha descrito un riesgo aumentado de mortalidad los 10 años posteriores a haber sufrido una neumonía neumocócica[97].

Por lo tanto, son muchos los factores de riesgo relacionados con una mayor predisposición a sufrir enfermedad neumocócica y conviene tener en cuenta que muchos pacientes acumulan varios de estos factores al mismo tiempo lo que se ha comprobado que deriva en un efecto acumulativo del riesgo tanto para neumonía como para ENI y para la mortalidad asociada. Así, por ejemplo, en una revisión sistemática de estudios entre 2004-2014, cuando coexistían 3 o más factores en un mismo paciente, el RR de neumonía neumocócica comparado con individuos sanos era de 16,2; 12,8 y 9,2 en los grupos etarios de 18-49; 50-64 y ≥65 años, respectivamente[98]. Un estudio español que incluyó a toda la población del País Vasco ≥35 años identificó que un 15,2% padecía diabetes mellitus tipo 2 y que de estos hasta el 92% de las mujeres y el 87,6% de los hombres presentaban otras enfermedades crónicas. Solo en el momento del diagnóstico el 39% ya presentaban alguna (14,5% enfermedad cardiovascular, 16,4% nefropatía y el 12,2% neuropatía)[99].

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[100]. En el mes de septiembre de 2016 Naciones Unidas ha dedicado una reunión de alto nivel, y ha emitido una declaración política, sobre la resistencia a los antimicrobianos de conformidad con su resolución 70/183 destacando la amenaza que supone para la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenible[101]. La resistencia de neumococo está claramente relacionada con el uso de antibióticos por el impacto ecológico que producen sobre las cepas de la nasofaringe[102-104]. 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[105], 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[106].

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[102], 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/1.000 habitantes-día en 1998 a 19,71 en 2002 (p<0,001)[107].

La mayoría de los estudios han documentado, desde la introducción de la vacuna VNC7, un descenso paralelo en las infecciones 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[108]. Este descenso también se ha documentado en otros antibióticos como cefalosporinas de tercera generación o macrólidos[103].

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)[107]. 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)[109,110]. 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[111]. 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[106].

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[104,112]. 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[113]. 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[114]. 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%)[111]. 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 penicilina ha pasado de 18,2% a 71,4% (p=0,003)[115]. 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[115].

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%)[116]. 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[117]. 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[118]. 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*[119].

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[120].

VACUNA ANTI-NEUMOCÓCICA POLISACÁRIDA 23VALENTE (VNP23)

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, aunque venía recomendándose desde el año 2001 a grupos de riesgo[121]. 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[122]. 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[122].

Esta vacuna vio la luz a partir de los trabajos de Austrian en 1977, que consiguió desarrollar y autorizar una vacuna polivalente de 14 serotipos que fue modificada en 1983, para dar lugar a la vacuna de 23 serotipos (VNP23)[123]. Esta vacuna incluye 25 microgramos de los polisacáridos purificados de los siguientes serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 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[124].

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[124,125]. Además, la mayoría no han tenido en cuenta la calidad de los ensayos a la hora de su valoración[126]. Un reciente metanálisis en población inmunocompetente que evaluó 7 ensayos clínicos incluyendo 156.010 sujetos solo halló una muy débil asociación en la prevención de la neumonía por cualquier causa [RR 0,87 (0,76-0,98)], sin encontrar eficacia frente a neumonía neumocócica ni mortalidad por neumonía[127]. 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[23]. Respecto a poblaciones pertenecientes a grupos de riesgo, otro metanálisis[128] 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)[129]. No encontraron ningún beneficio frente a la neumonía. En otro metanálisis, 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[130]. Russell et al. en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, contralado por placebo en más de 152.000 soldados sanos con un seguimiento de más de 6 años no encontraron evidencias de protección frente a neumonía y desaconsejaban su empleo sistemático en esta población[131].

Al evaluar específicamente la eficacia de VNP23 en pacientes con EPOC, en otro reciente metanálisis de la Cochrane[132], 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[133] 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[134].

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%)][135]. 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)][135]. Leventer-Roberts et al. estudiaron la efectividad vacunal para prevenir NAC hospitalizada y ENI en EE.UU. mediante un estudio retrospectivo de caso-control anidado en una cohorte poblacional en más de 470.000 personas de 65 años o mayores durante los años 2007 a 2010. El análisis multivariado por regresión logística encontró efecto protector solo frente a ENI (OR 0,58 [41-81; IC 95%]) mientras que frente a neumonía no se encontró efectividad (OR 1,01 [0,97-1,04; IC95%])[136]. En España, se realizó un estudio poblacional de cohortes prospectivo en más de 27.000 personas de 60 años o mayores en Tarragona. En el análisis primario no se encontró efectividad de VNP23 para prevenir NAC, aunque al estratificar mostró una efectividad frente a neumonía neumocócica del 51% (HR 0,49 [0,29-0,84; IC95%]) pero solo en aquellos que recibieron la vacuna durante los últimos 5 años[137]. En Taiwan, Kuo et al. estimaron en pacientes diabéticos mayores de 75 años una efectividad ajustada frente a ENI de VNP23 del 14% (IC95% 6-22%) y frente a insuficiencia respiratoria del 16% (IC95% 7-23%)[138]. No se encontraron diferencias para prevenir la hospitalización ni las visitas a urgencias salvo en el grupo de vacunados frente a la gripe.

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con anti-TNF solos o combinados con inmunosupresores la inmunogenicidad de la VNP23 se ve disminuida[139-141]. Aunque parecía que la respuesta podía ser normal en aquellos pacientes tratados con tiopurinas[142] un estudio más reciente demuestra que el empleo de fármacos inmunosupresores aislados también disminuye la respuesta inmunitaria de la VNP23[143]. En pacientes con lupus eritematoso sistémico, tanto si siguen tratamiento inmunosupresor como si no, la inmunogenicidad es muy pobre respondiendo menos del 40% adecuadamente[144]. En pacientes con artritis reumatoide o espondiloartropatías tratados con terapia biológica se ha descrito igualmente una menor respuesta a VNP23[145-147].

Tabla 5 **Efectividad vacunal (IC 95%) VNP23 según edad, presencia de patología de base y tiempo tras vacunación. Adaptado de Andrews et al[135].**

		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)

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[148].
- Ausencia de memoria inmunitaria o respuesta anamnésica[149]. 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[149].
- Inducción del fenómeno de tolerancia inmunitaria o hiporrespuesta con las revacunaciones[150-153]. La respuesta inmunitaria 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[154].

VACUNA ANTI-NEUMOCÓCICA CONJUGADA 13VALENTE (VNC13)

VNC13 es una vacuna anti-neumocócica en la que cada uno de los serotipos que incorpora está conjugado con la proteína CRM 197 proporcionando protección frente a 13 serotipos de *S. pneumoniae*[2]. 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%[16] de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en adultos de 50 años de edad o mayores[2]. En España, datos de un estudio multicéntrico entre 2010-2012 indican que la cobertura de serotipos de VNC13 de cepas productoras de ENI es del 63% en adultos inmunocompetentes y del 45% en adultos inmunocomprometidos[81]. Los serotipos más frecuentemente identificados fueron el serotipo 3 (11,2%), 19A (8,9%) y 7F (8,3%). En un estudio con 96 cepas (80,2% productoras de bacteriemia) en adultos ≥65 años de Tarragona entre 2006 y 2009, la cobertura de serotipos de VNC13 fue del 62,5% y del 68,8% para la VNP23[155]. Los serotipos más frecuentes fueron también el 19A (12,5%), el 7F (11,4%) y el 3 (9,4%).

En lactantes y niños pequeños VNC13 recibió la autorización de comercialización europea en diciembre de 2009 y está disponible en España desde junio de 2010[2]. 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 83,8% (p<0,001) en niños menores de 15 años[156]. El impacto observado es dependiente de serotipo -al igual que ocurrió con la VNC7- fundamentalmente a expensas de la reducción en la incidencia del serotipo 19A (94,7%, p<0,001) y del serotipo 1 (81,4%, p<0,01)[119, 157,158]. Respecto al impacto sobre la reducción dependiente de forma clínica, se ha observado un descenso (p<0,05) en las hospitalizaciones por neumonía bacteriémica (79%), neumonía complicada con derrame pleural (81%) y meningitis (56%)[158]. Estos datos se correlacionan con lo observado en otros países, como EE.UU.[159] o Reino Unido[118].

En adultos, recientemente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado su uso como inmunización activa no solo para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *S. pneumoniae* sino también para prevenir la neumonía neumocócica tras evaluar los datos favorables de eficacia en un ensayo clínico a gran escala (84.496 sujetos de ≥ 65 años), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*, CAPiTA)[160]. El estudio se realizó entre los años 2008 y 2013 en adultos no institucionalizados, inmunocompetentes y con factores de riesgo, con una edad media de 72 años en Holanda donde no había recomendaciones de vacunación antineumocócica sistemática en el adulto por edad. Para la variable principal (población por protocolo) la eficacia frente a primer episodio de NAC por SV fue del 45,6% (21,8-62,5; IC95,2%, p=0,0006). Para el subgrupo de menores de 75 años la eficacia fue del 52,5 (24,1-71,0; IC95,2%, p=0,001). Para las 2 variables secundarias de NAC neumocócica no bacteriémica/no invasiva (NB/NI) y ENI la eficacia fue del 45,0% (14,2-65,3; IC95,2%, p=0,0067) y 75,0% (41,1-90,9; IC95,2%, p=0,0005), respectivamente. En este último caso, la eficacia en la prevención de la ENI, en el subgrupo de menores de 75 años fue del 84,2%. Para las 3 variables la eficacia se confirió pronto tras la vacunación y su duración se mantuvo, al menos, durante los 4 años del estudio (tabla 6). La eficacia vacunal para prevenir la neumonía neumocócica disminuyó conforme aumentaba la edad (52,5% en aquellos entre 65-74 años; 46,4% entre 75 y 84 años y 32,3% en aquellos mayores de 75 años). Por serotipos, la mayor eficacia frente al primer episodio de ENI y NAC se observó frente al 3, 7F y 19A[160]. Aunque Holanda es un país de nuestro entorno la distribución de serotipos neumocócicos responsables de enfermedad podría ser diferente a la nuestra.

Por otro lado, el Comité Asesor de Vacunación de EE.UU. (ACIP) en el año 2014, tras la evaluación de los resultados del estudio CAPiTA, modificó sus recomendaciones para incluir de forma sistemática una dosis de VNC13 en todos los adultos ≥65 años independientemente de la presencia o no de factores de riesgo[161]. Este Comité recomienda administrar siempre tras esta dosis una dosis de VNP23 separada por un año si no hay otros factores de riesgo añadidos o por 8 semanas en caso de haberlos[162].

Los únicos datos de efectividad sobre el terreno publicados corresponden al grupo de Orsi et al. en la región de Liguria (Italia) donde se administró la VNC13 a los adultos mayores de 70 años[163]. El análisis de los resultados entre 2010 y 2014 con un seguimiento de 155.274 y 74.419 personas-mes, antes y después de introducir la vacunación respectivamente, estimó una efectividad vacunal frente infecciones del tracto respiratorio inferior del 24,5% (IC95% 11,3-47-8%) y un descenso en la incidencia de acceso a los servicios de urgencias de 1,5 por 10.000 personas-mes[163].

Los datos clínicos de inmunogenicidad se han obtenido en 5 ensayos clínicos con adultos, entre 18 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)[2]. Se utilizaron los títulos de anticuerpos funcionales OPA (actividad op-

Tabla 6 **Eficacia vacunal de VNC13 en adultos (Estudio CAPiTA). Adaptado de Bonten et al[160].**

Objetivo del estudio (Primer episodio por protocolo)	Episodios	VNC13 (n=42.240)	Placebo (n=42.256)	Eficacia Vacunal (IC 95,2%)	Valor de p
Infección por Serotipo Vacunal					
NAC	139	49	90	45,6 (21,8-62,5)	<0.001
NAC no bacteriémica ni invasiva	93	33	60	45,0 (14,2-65,3)	0.007
ENI	35	7	28	75,0 (41,4-90,8)	<0.001
Infección por Cualquier Serotipo					
NAC	244	100	144	30,3 (9,8-46,7)	0.008
NAC no bacteriémica ni invasiva	153	66	87	24,1 (-5,7-45,8)	0.11
ENI	83	27	56	51,8 (22,4-70,7)	0.004

NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad; ENI: Enfermedad Neumocócica Invasora

sonofagocítica) 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[2].

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 seguida al año de otra de VNC13 o VNP23 en cada uno de los grupos, y de 50 a 59 años que recibieron una única dosis de VNC13. Para los 720 sujetos 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[164]. 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[164,165]. 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[165,166]. 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 (VNP23/VNP23), se obtuvieron respuestas más bajas para 8 de los 12 serotipos en comparación con las obtenidos tras la primera dosis de VNP23[165,166]. Los sujetos que recibieron como segunda dosis VNC13 tras una dosis el año anterior de VNP23 (VNP23/VNC13) mostraron menores títulos de anticuerpos OPA frente a los 13 serotipos que aquellos sujetos que solo recibían una dosis de VNC13[167]. 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[165]. 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[168]. En adultos de 80 años y mayores, un estudio aleatorizado que comparaba la inmunogenicidad de VNC7 y VNP23 encontró mayores títulos de IgG específica de serotipo en el grupo de VNC7 tanto los anticuerpos determinados por ELISA como por ensayo opsonofagocítico[169]. Desde el año 2014, el Consejo Asesor de Vacunas de EE. UU. (ACIP) incluyó el empleo de la VNC13 de forma sistemática en todos los adultos sanos de 65 años o mayores además de aquellos con factores de riesgo[161].

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 dos estudios con 202 pacientes[170] y otro con 100 no vacunados previamente[171] no hubo diferencias ni a las 4 semanas en el primero ni a las 8, 24 y 48 semanas en el segundo, en otro estudio 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)[172]. En estos pacientes no vacunados previamente, la administración de una primera dosis de VNC13 eleva significativamente los niveles de anticuerpos IgG y OPA para todos los serotipos aunque elevaciones ulteriores tras una segunda y una tercera dosis son muy leves[173]. En los pacientes infectados por el VIH 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[174]. 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, 169 al menos 2 dosis y 26 de ellos 3 dosis de VNP23) administrada al menos 6 meses antes (el intervalo medio fue de 3,7 años)[175,176]. 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

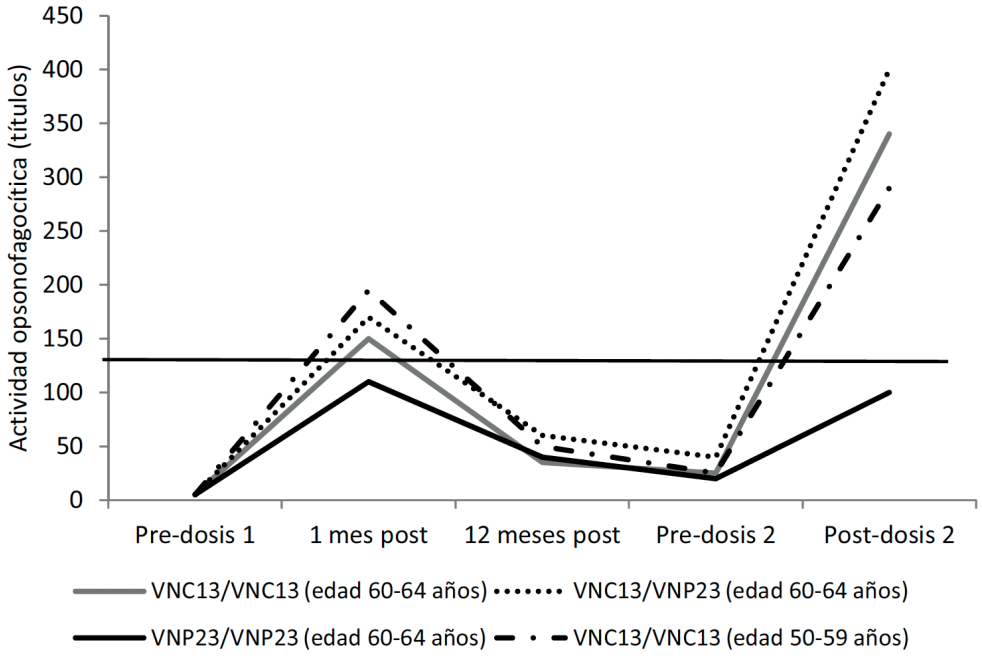


Figura 1 **Respuesta inmunitaria frente al serotipo 1 tras las distintas pautas de vacunación en el estudio pivotal de no inferioridad (ensayo 004)[165].**

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[175,176]. 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[120].

En pacientes con enfermedad de Crohn un estudio comparó la respuesta inmunitaria tras VNP23 y VNC13 mediante la determinación de anticuerpos frente a 12 serotipos antes y 4 semanas después[143]. La vacuna PCV13 indujo una significativamente mayor respuesta frente al serotipo 23F en pacientes tratados con inmunosupresores y frente a los serotipos 9V y 23F en pacientes no tratados con estos fármacos en comparación con los pacientes vacunados con VNP23.

En los pacientes con neoplasias sólidas, hematológicas y receptores y donantes de TPH al remplazarse la VNC7 por la VNC13, las recomendaciones de consenso internacional se actualizaron para incluir la VNC13[14,36,162,177-179]. Los resultados del estudio de fase III en pacientes con TPH alogénico para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de VNC13 mostraron que el esquema de 3 dosis de VNC13 separadas entre sí por un mes y una cuarta dosis de VNC13 de refuerzo a los 6 meses conseguía aumentar de forma significativa el título de anticuerpos aunque esta cuarta dosis resultaba más reactogénica que la tercera[180]. Tras la cuarta dosis de VNC13 el 82% de los pacientes mostraron respuesta serológica. En el ensayo se administró una quinta dosis, esta vez de VNP23 al mes de la cuarta que no consiguió aumentar el título de anticuerpos de los serotipos comunes. 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[181]. 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. En el receptor la serie de vacunación consiste en cuatro dosis de VNC13, una serie primaria de tres dosis (la primera entre 3 y 6 meses después del TPH y las siguientes en intervalos mínimos de 1 mes) y una cuarta dosis de refuerzo 6 meses después de la tercera dosis[2].

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 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[182].

La seguridad de VNC13 en adultos se han obtenido tras evaluar los datos de más de 91.500 adultos entre 18 y 101 años de edad, incluidos en 7 ensayos clínicos de los que 48.806 recibieron la VNC13 entre los que, a su vez, 1.916 habían recibido previamente la VNP23. Las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos como muy frecuentes (≥1/10) 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 jóvenes, independientemente del estado de vacunación previo con VNP23. Entre los objetivos del estudio CAPiTA se encontraba la evaluación de la seguridad en los adultos ≥65 años entre los que comparados con el grupo placebo solo resultaron significativos el aumento de reacciones locales de cualquier intensidad y entre los eventos sistémicos las mialgias y el exantema(160). No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de reacciones adversas cuando VNC13 se administró a sujetos previamente vacunados con VNP23[2]. 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[183]. 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

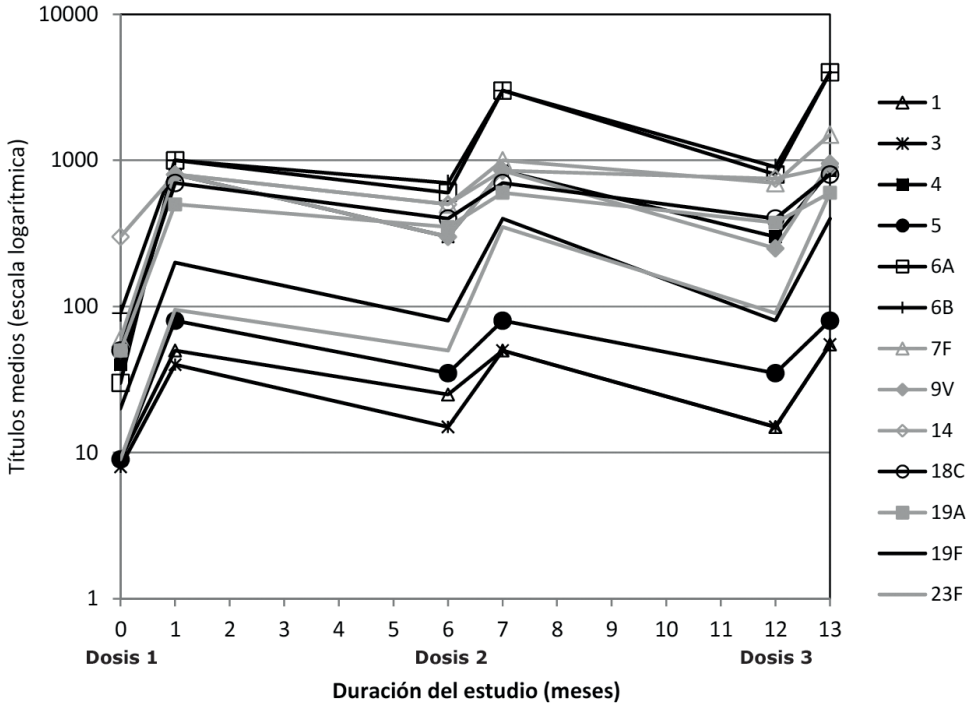


Figura 2 **Respuesta inmunitaria a VNC13 en pacientes infectados por el VIH vacunados previamente con 1 o más dosis de VNP23[176].**

de forma concomitante con la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe así como con la nueva tetravalente[2]. En adultos no se ha estudiado su administración concomitante con otras vacunas.

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** uno de ellos en adultos que mostró una eficacia frente a ENI por serotipos incluidos en la vacuna VNC7 y 6A tras 2 dosis del 74%[184].

Un pequeño estudio prospectivo controlado con 63 pacientes trasplantados no mostró diferencias en respuesta frente a, al menos 1 serotipo, al comparar vacunados solo con VNP23 frente a los reforzados con VNC7[185]. En pacientes receptores de TPH hay 6 estudios con VNC7, cinco en TPH alogénico[177,181,186-188] y uno en TPH autólogo[189]. La respuesta serológica en estos ensayos varió de un 60-90%.

En la tabla 7 se muestran los datos quehacen relación a estudios de inmunogenicidad y seguridad en pacientes con alto riesgo de ENI.

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[213]. 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 a pesar de la variabilidad de los resultados debido a las diferencias en la fuente de los datos, los parámetros de los modelos matemáticos, las poblaciones de sujetos, las estrategias vacunales del comparador, la perspectiva del estudio, el tiempo de estimación o la localización geográfica[214,215]. 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[216]. Para España, la tasa coste-efectiva por AVAC (Año de vida ganado ajustado por calidad de vida) 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[116] con reducciones de hasta un 21% en la incidencia de ENI en toda la población tras la introducción de VNC13[217]. 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)[218]. 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[135]. 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 AVAC ganado)[219]. En Holanda, donde se ha realizado el estudio CAPiTA, sin tener en cuenta la inmunidad de grupo que pudiese generar el empleo de la VNC10 en niños, se encontró que la vacunación en adultos de 65-74 años con VNC13 era altamente coste-efectiva en los de alto riesgo y en los de riesgo medio presentaba un coste incremental de 2.900€/ AVAC)[220].

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

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[190-197]	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[177, 181, 186, 187, 189, 198, 199]	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** y **VNC13** 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[200]	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[139, 140, 142, 201-204]	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.
Enfermedad inflamatoria intestinal[141, 143]		• **VNP23** y **VNC13** se han mostrado seguras y eficaces en pacientes con EII. • La respuesta inmunitaria a **VNC13** es mayor que a la **VNP23**. • La respuesta inmunitaria a ambas vacunas es menor en pacientes que reciben fármacos inmunosupresores, anti-TNF o ambos en combinación.
Enfermedad renal crónica[205,206]	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[207,208-211]	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 [21,212]	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**.

su uso sistemático en adultos en general, tanto de la VNC13 como de la VNP23[221]. No obstante, el efecto solo será visible en aquellos países que vacunen a todos los niños de forma sistemática (en calendario vacunal) y requerirá de varios años para hacerse apreciable. Shiri et al. en una reciente revisión sistemática han estimado este tiempo en torno a una década[222].

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 AVAC desde 17.000 a 22.000 euros dependiendo de la estrategia empleada que variaban dependiendo del número de cohortes a vacunar[223]. También en Italia, un modelo de análisis presupuestario estimaba un

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

	NO VACUNADOS PREVIAMENTE	PREVIAMENTE VACUNADOS CON VNP23 (≥ 1 AÑO)
-INMUNODEPRIMIDOS[b,c (tabla 9)] -FÍSTULAS DEL LCR -IMPLANTES COCLEARES -ASPLENIA ANATÓMICA O FUNCIONAL -EDAD ≥65 AÑOS	VNC13 → VNP23 (intervalo mínimo 8 semanas y óptimo de 1 año)	VNC13 Revacunación con VNP23 sí ≥ 5 años de la 1ª dosis[a]
-INMUNOCOMPETENTES DE CUALQUIER EDAD CON OTRAS PATOLOGÍAS DE BASE O FACTORES DE RIESGO[(tabla 9)]	VNC13	

[a]**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.**

[b]**Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, según las indicaciones de ficha técnica, deberán recibir cuatro dosis de VNC13, una serie primaria de tres dosis (la primera entre 3 y 6 meses después del TPH y las siguientes en intervalos mínimos de 1 mes) y una cuarta dosis de refuerzo 6 meses después de la tercera dosis.**

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

descenso de costes en dos estrategias distintas de 10 y 29 millones de Euros en 5 años según se vacunara a la población de alto riesgo entre 50-64 años junto a toda la población de 65 años o vacunando solo a la población de alto riesgo entre 50-79 años, respectivamente[224]. 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[225]. 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[226].

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[221]. El único grupo en el que resultaba coste-efectiva era en los pacientes con hepatopatía crónica (20.324 libras/AVAC). Este modelo no tenía en cuenta la protección frente a la neumonía neumocócica no bacteriémica al realizarse antes de estar disponibles los resultados del estudio CAPITA, pero al asumirla los autores encontraban que resultaba coste-efectiva en la mayoría de los grupos de riesgo estudiados. El estudio presentaba como importante limitación que se basó en los datos de riesgo del estudio de Van Hoek et al. que analizó pobremente al resto de grupos de pacientes inmunodeprimidos[227]. 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[221]. En base a este estudio económico el Joint Committee on Vaccination and Immunisation inglés propuso que se seleccionase solo a los pacientes de muy alto riesgo y a los inmunodeprimidos para recibir la VNC13 y ofrecer al resto VNP23 por la ser la estrategia más coste-efectiva en ese país habida cuenta de que en el Reino Unido se introdujo la vacunación sistemática infantil con la vacuna antineumocócica heptavalente (VNC7) en el año 2006 que fue sustituida por la VNC13 en el año 2010 por lo que confían poder aprovechar el efecto indirecto de la vacunación infantil sobre la población adulta[228]. Los mismos autores anteriores, en un modelo sobre población holandesa publicado 2 años antes, concluían que tanto en población adulta de ≥ 65 años, como en adultos de grupos de riesgo la vacunación con VNC13 era una medida coste-efectiva[229]. En EE.UU. la vacunación con VNC13 a adultos de ≥ 65 años, así como a los pertenecientes a grupos de riesgo, se estimó más coste-efectiva que la vacunación con VNP23 (28.900 dólares por AVAC 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[231,232]. 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 3500 millones de dólares y de los costes sociales en 7.400 millones)[233]. De forma similar, un modelo probabilístico norteamericano sobre 4 condiciones de inmunosupresión (VIH, cáncer hematológico, trasplante de órgano sólido y enfermedad renal crónica) encontraba un ahorro cohorte en costes sociales de 7 millones de dólares tras añadir la VNC13 previa a la VNP23 en estos pacientes, principalmente debido a la disminución de costes médicos en los pacientes nefrópatas[234]. Más recientemente, Chen et al. en un modelo en EE.UU. encontraban que la modificación de la recomendación del ACIP

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. Otras neoplasias Enfermedad renal crónica estadio 4-5[a] Enfermedad renal crónica estadio 3[b] con riesgo aumentado (síndrome nefrótico, diabetes mellitus o tratamiento con inmunosupresores) Trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas[c] Tratamiento quimioterápico o inmunosupresor[d] Infección por VIH[e] Enfermedad reumatológica inflamatoria autoinmune[f] Enfermedad inflamatoria intestinal (incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)[g]
SUJETOS INMUNOCOMPETENTES CON OTRAS PATOLOGÍAS DE BASE	Enfermedad respiratoria crónica (incluye EPOC, asma grave[h] 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
SUJETOS INMUNOCOMPETENTES CON OTROS FACTORES DE RIESGO	Tabaquismo[i] Abuso del alcohol[j] Antecedentes de ENI previa Edad ≥65 años

[a]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[69].

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

[c]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.

[d]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.

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

[f]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.

[g]Recomendable vacunar en el momento de diagnóstico de la enfermedad. La vacunación es segura durante el tratamiento con fármacos inmunosupresores o biológicos. Los anti-TNF, inmunosupresores o la combinación de fármacos disminuyen su eficacia por lo que es preferible vacunar antes de comenzar estos fármacos.

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

[i]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[62].

[j]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))[230].

para incluir una dosis adicional de VNC13 en los adultos de 65 años seguida de una dosis de VNP23 en los pacientes inmunodeprimidos es una estrategia coste-efectiva aunque la efectividad vacunal frente la la neumonía y la inmunidad de grupo por la vacunación infantil son factores que condicionarán la eficiencia[235]. Stoecker et al. también estimaron que añadiendo la VNC13 a todos los adultos de 50, 60 y 65 años se reducían las neumonías neumocócicas bacteriémicas, las ENI y las muertes relacionadas. Todas eran estrategias coste-efectivas, aunque principalmente añadirla a los 65 años (40.949 dólares por año de vida ganado y 62.065 por AVAC) y en menor medida a los 60 o a los 50 años (154.489 y 225.892 dólares por año de vida ganado, respectivamente)[236]. En este mismo modelo probabilístico se apreciaba como el coste se incrementaría a los 6 años de vacunación sistemática infantil debido al beneficio de la inmunidad de grupo.

El coste anual estimado de las hospitalizaciones por NAC durante el periodo 2003-2007 en España fue de 480 millones de euros (5353€ por caso)[19]. En un estudio realizado en Badalona, se estimó el coste de la NAC por neumococo por paciente hospitalizado en 2465€ y para el paciente ambulatorio en 568,48€[33]. Un modelo de transmisión dinámica en población española inmunocompetente de 65 años estimaba que con una cobertura vacunal anual del 66% de cada cohorte, una efectividad del 58% y una cobertura de serotipos del 60%, en un pe-

riodo de 5 años se evitarían 125.906 casos de ENI lo que supondrían un ahorro neto de 102 millones de Euros[237]. Los autores modificaron los parámetros estimados para comprobar la robustez del modelo y encontraron resultados favorables en los distintos escenarios. Otro modelo español más reciente, utilizando los datos de eficacia del estudio CAPiTA, los de cobertura de serotipos del estudio CAPA y la incidencia de enfermedad neumocócica del CMBD 2010-13, determinó que el empleo de la VNC13 en 5 años esperaría evitar en una cohorte entre 65 y 69 años de edad 10.360 casos de enfermedad neumocócica, 699 muertes, 14.736 años de vida ganados que solo en costes directos representarían un ahorro neto acumulado de 3,8 millones de euros a precios constantes (4,9 a precios corrientes) resultando eficiente para el Sistema Nacional de Salud[238]. De forma similar otro modelo con datos españoles en pacientes EPOC mayores de 50 años estimó que la vacunación con VNC13 podría prevenir 5358 casos extra de neumonía no bacteriémica por cualquier causa, 210 de ENI y 398 muertes relacionadas más que la VNP23 superando el ahorro los costes incrementales de la vacunación y resultando una ésta una estrategia más coste-efectiva que la VNP23[239].

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN EN EL ADULTO

A pesar de las medidas terapéuticas y preventivas actuales, la incidencia y la mortalidad de la enfermedad neumocócica invasora y la neumonía neumócica en adultos de edad avanzada y en aquellos 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 sanitarios que les atienden.

En base a lo anteriormente descrito, los adultos ≥65 años y aquellos de cualquier edad con las patologías de base consideradas en las tablas 8 y 9 deberían vacunarse frente a neumococo y recibir, preferentemente, al menos, 1 dosis de VNC13 que se administrará siempre antes que VNP23 con un intervalo mínimo de 8 semanas (óptimo de 1 año) en aquellos casos en los que la revacunación con esta última esté también indicada.

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. A su vez, la gran mayoría de las Comunidades Autónomas han ampliado las mencionadas indicaciones y el rango etario en sus prestaciones de financiación. En el momento de escribir este documento la Comunidad de Madrid y la Junta de Castilla y León recomiendan, y financian, la VNC13 a una cohorte específica de adultos inmunocompetentes por criterio exclusivo de edad (las cohortes que en cada año en curso cumplan 60 y 65 años, respectivamente)[240,241].

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. Que no esté financiada no quiere decir que no pueda estar recomendada. De hecho, el propio Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en el documento de revisión publicado por el Grupo de Trabajo de Vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones y aprobado por la Comisión de Salud Pública en junio de 2015, nos insta a los médicos a que "*es necesario informar de manera adecuada a las personas mayores y/o pertenecientes a grupos de riesgo de las posibilidades de vacunación frente a neumococo (...) en aquellos casos en los que la vacuna recomendada por las autoridades sanitarias es la VNP23, es necesario informar que la elección de la vacuna obedece a criterios de salud pública, pero que también existe y está comercializada la VNC13, que aunque no está financiada en todos los casos, tampoco está contraindicada.*"[14].

Este documento es una actualización de un Consenso anterior[1] y, al igual que entonces, las SS.CC. firmantes se comprometen a revisar y actualizar las recomendaciones cuando las evidencias científicas así lo aconsejen con especial seguimiento sobre los resultados de eficacia y efectividad de las vacunas disponibles para el adulto, de los cambios que pudieran ocurrir sobre el nicho de colonización nasofaríngea o del impacto de la potencial protección indirecta que se derivase de la vacunación sistemática infantil o del adulto.

En la tabla 8 se describe la pauta vacunal recomendada en adultos en riesgo teniendo en cuenta la cobertura de serotipos de la vacuna VNC13 del 63% en adultos inmunocompetentes y del 45% en inmunocomprometidos[81].

CONFLICTO DE INTERESES

Las 18 SS.CC. firmantes declaran haber recibido financiación puntual por parte de la industria farmacéutica para la realización de diferentes actividades científicas, ya sea como único organizador, o en colaboración con otras sociedades científicas, fundaciones o administraciones públicas.

FGR, JJP, AJGR, MLH, VB, MCM, PGG, RdC, AR, JB, FBM, MLR, IJS, JMP, FSH, JEA, VGS, MGI y EM declaran haber sido invitados ocasionalmente por la industria farmacéutica, a foros científicos organizados por sociedades científicas, fundaciones o administraciones públicas. También han participado puntualmente como ponente o docente en actividades formativas y de debate, organizadas por sociedades científicas, fundaciones o administraciones públicas, que en ocasiones han sido financiadas por la industria farmacéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Picazo JJ, Gonzalez-Romo F, Garcia Rojas A, Perez-Trallero E, Gil Gregorio P, de la Camara R, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. Rev Esp Quimioter. 2013;26(3):232-52.
2. Ficha técnica Prevenar 13 . Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf. (Último acceso 18 de enero de 2017)

3. Lee DH, Boyle SM, Malat G, Sharma A, Bias T, Doyle AM. Low rates of vaccination in listed kidney transplant candidates. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society. 2016;18(1):155-9.

4. Weltermann B, Herwig A, Dehnen D, Herzer K. Vaccination Status of Pneumococcal and Other Vaccines in 444 Liver Transplant Patients Compared to a Representative Population Sample. Annals of transplantation. 2016;21:200-7.

5. Loubet P, Kerneis S, Groh M, Loulergue P, Blanche P, Verger P, et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. Vaccine. 2015;33(31):3703-8.

6. Brocq O, Acquacalda E, Berthier F, Albert C, Bolla G, Millasseau E, et al. Influenza and pneumococcal vaccine coverage in 584 patients taking biological therapy for chronic inflammatory joint: A retrospective study. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2016;83(2):155-9.

7. 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(2):444-50.

8. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Siegal D, Franke N, Green K, et al. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. Bone Marrow Transplant. 2008;41(8):743-7.

9. Torda A, Chong Q, Lee A, Chen S, Dodds A, Greenwood M, et al. Invasive pneumococcal disease following adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society. 2014;16(5):751-9.

10. Dominguez A, Soldevila N, Toledo D, Godoy P, Torner N, Force L, et al. Factors associated with pneumococcal polysaccharide vaccination of the elderly in Spain: A cross-sectional study. Hum Vaccin Immunother. 2016;12(7):1891-9.

11. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, de Diego C, Satue E, Blade J, et al. Pneumococcal vaccination coverages among low-, intermediate-, and high-risk adults in Catalonia. Hum Vaccin Immunother 2016; 12(11):2953-8.

12. Lode H, Ludwig E, Kassianos G. Pneumococcal infection--low awareness as a potential barrier to vaccination: results of a European study. Adv Ther. 2013;30(4):387-405.

13. Redondo E, Rivero I, Vargas DA, Mascaros E, Diaz-Maroto JL, Linares M, et al. Vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad del adulto. Posicionamiento del Grupo de Neumoexpertos en Prevencion. Semergen 2016; 42(7):464-75.

14. Grupo de Trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015.

15. Casas Jansá R, Molina París J, Quintano Jiménez JA, Rodríguez González-Moro JM. Vacunación en neumococo. Actuación en la farmacia comunitaria. Farmacéuticos Comunitarios. 2016;8(2):35-47.

16. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, editors. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 12 ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2011. p. 233-48.

17. World Health Organization (WHO). 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2008;83(42):373-84.

18. 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(8):786-94.

19. 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(3):412-6.

20. Gil-Prieto R, Pascual-Garcia R, Walter S, Alvaro-Meca A, Gil-De-Miguel A. Risk of hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study. Hum Vaccin Immunother.2016;12(7):1900-5.

21. 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(5):e35-44.

22. 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.

23. Vila-Corcoles A, Ansa X, Ochoa-Gondar O, Satue E, de Diego C, Rodriguez-Blanco T, et al. Pneumococcal pneumonia in adults 60 years or older: Incidence, mortality and prevention. Med Clin (Barc). 2016;146(5):199-202.

24. Payeras A, Villoslada A, Garau M, Borras M, Pareja A, Beingolea D, et al. Neumonía neumocócica en la era de la vacuna conjugada heptavalente. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(4):250-6.

25. 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.

26. Musher DM. Streptococcus pneumoniae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, Bennet's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.

27. Centers for Disease Control and Prevention. 2011. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae, 2010.

28. Navarro Torne A, Dias JG, Quinten C, Hruba F, Busana MC, Lopalco PL, et al. European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era. Vaccine. 2014;32(29):3644-50.

29. 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(34):5740-6.

30. Mendez-Lage S, Losada-Castillo I, Agulla-Budino A, Grupo de trabajo del neumococo de los hospitales de G. Streptococcus pneumoniae: distribución de serotipos, sensibilidad antibiótica, factores de riesgo y mortalidad en Galicia en un periodo de 2 años. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(9):579-84.

31. 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(4):210-21.

32. 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). 23nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013; 27 April 2013-30 April 2013; Berlin, Germany2013.

33. 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.
34. Krone CL, van de Groep K, Trzcinski K, Sanders EA, Bogaert D. Immunosenescence and pneumococcal disease: an imbalance in host-pathogen interactions. Lancet Respir Med. 2014;2(2):141-53.
35. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. Open Forum Infect Dis. 2014;1(1):ofu024.
36. 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(40):816-9.
37. Chidiac C. Pneumococcal infections and adult with risk factors. Med Mal Infect. 2012;42(10):517-24.
38. Shigayeva A, Rudnick W, Green K, Chen DK, Demczuk W, Gold WL, et al. Invasive Pneumococcal Disease Among Immunocompromised Persons: Implications for Vaccination Programs. Clin Infect Dis. 2016;62(2):139-47.
39. Backhaus E, Berg S, Andersson R, Ockborn G, Malmstrom P, Dahl M, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. BMC Infect Dis. 2016;16:367.
40. Baxter R, Yee A, Aukes L, Snow V, Fireman B, Atkinson B, et al. Risk of underlying chronic medical conditions for invasive pneumococcal disease in adults. Vaccine. 2016;34(36):4293-7.
41. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Infect. 2010;138(12):1789-95.
42. 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(5):1219-25.
43. 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(3):923-9.
44. 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). European Respiratory Society Annual Congress, 2013; 7-11 de septiembre 2013; Barcelona, Spain2013.
45. 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(5):e1000081.
46. Mehta AJ, Guidot DM. Alcohol abuse, the alveolar macrophage and pneumonia. Am J Med Sci. 2012;343(3):244-7.
47. 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(8):795-803.
48. 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(6):523-39.
49. 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(1):50.
50. MacGregor RR, Louria DB. Alcohol and infection. Curr Clin Top Infect Dis. 1997;17:291-315.
51. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. Arch Intern Med. 2004;164(20):2206-16.
52. Hodge S, Hodge G, Ahern J. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocitic ability. Am J Respir Cell Mol Biol. 2007;37:748-55.
53. Huttunen R, Heikkinen T, Syrjanen J. Smoking and the outcome of infection. J Intern Med. 2011;269(3):258-69.
54. Bagaitkar J, Demuth DR, Scott DA. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. Tob Induc Dis. 2008;4:12.
55. 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(10):681-9.
56. 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(6):1274-84.
57. Almirall J, Gonzalez CA, Balanzo X, Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. Chest. 1999;116(2):375-9.
58. 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(1):77-81.
59. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. Medicine (Baltimore). 2007;86(2):103-11.
60. 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(6):630-6.
61. 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(1):90-8.
62. 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(4):174-7.
63. Inghammar M, Engstrom G, Kahlmeter G, Ljungberg B, Lofdahl CG, Egesten A. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. Clin Microbio Infect 2013;19(12):1148-54.
64. 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(20):2082-90.

65. 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(8):698-702.

66. Boikos C, Quach C. Risk of invasive pneumococcal disease in children and adults with asthma: a systematic review. Vaccine. 2013;31(42):4820-6.

67. Salleras L, Arrazola P, Bayas JM, Campins M, Castrodeza J, Dominguez A, et al. Calendario de vacunaciones sistématicas del adulto y recomendaciones de vacunación para los adultos que presentan determinadas condiciones médicas, exposicionmes, conductas de riesgo o situaciones especiales.Consenso 2014. Vacunas. 2014;15(Supp 1):1-302.

68. Vandecasteele SJ, Ombelet S, Blumental S, Peetermans WE. The ABC of pneumococcal infections and vaccination in patients with chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2015;8(3):318-24.

69. 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(18):1941-51.

70. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. Nefrologia. 2010;30(1):78-86.

71. 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.

72. Kantso B, Simonsen J, Hoffmann S, Valentiner-Branth P, Petersen AM, Jess T. Inflammatory Bowel Disease Patients Are at Increased Risk of Invasive Pneumococcal Disease: A Nationwide Danish Cohort Study 1977-2013. Am J Gastroenterol. 2015;110(11):1582-7.

73. 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(12):1177-81.

74. 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(6):341-52.

75. Pando Sandoval A. Marcadores inflamatorios y neumonía adquirida en la comunidad (NAC): Análisis del pronóstico y capacidad predictiva a corto plazo. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, 2013; 14-17 de junio de 2013; Barcelona, Spain2013.

76. Pneumococcal vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 1999;74(23):177-83.

77. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. Vaccine. 2012;30(32):4717-8.

78. Suministro de vacunas para grupos de riesgo en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Departamento de Salud. Gobierno Vasco. 2013.

79. Vacuna antineumocócica conjugada en personas de 6 o más años. Indicaciones de dispensación gratuita. Dirección General de Salud Pública. Región de Murcia. 2013. Disponible en: http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/245766-Indicaciones.pdf. (Último acceso 18 de enero de 2017)

80. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. Thorax. 2013;68(11):1057-65.

81. 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). 23nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013; 27 April 2013-30 April 2013; Berlin, Germany2013.

82. Vila-Corcoles A, Salsench-Serrano E, Ochoa-Gondar O, Aguirre-Chavarria C, Utrera-Aponte J, Guzman-Avalos J. Incidencia y letalidad de la enfermedad neumocócica invasora en Tarragona, España 2006-2009. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(3):186-9.

83. 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(6):571-8.

84. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. J Infect. 2001;43(3):182-6.

85. 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(8):488-95.

86. Kang CI, Song JH, Kim SH, Chung DR, Peck KR, Thamlikitkul V, et al. Risk factors and pathogenic significance of bacteremic pneumonia in adult patients with community-acquired pneumococcal pneumonia. J Infect. 2013;66(1):34-40.

87. 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(3):377-86.

88. 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(6):773-81.

89. Sibila O, Mortensen EM, Anzueto A, Laserna E, Restrepo MI. Prior cardiovascular disease increases long-term mortality in COPD patients with pneumonia. Eur Respir J. 2014;43(1):36-42.

90. Bello S, Menendez R, Torres A, Reyes S, Zalacain R, Capelastegui A, et al. Tobacco smoking increases the risk for death from pneumococcal pneumonia. Chest. 2014;146(4):1029-37.

91. Burgos J, Lujan M, Larrosa MN, Fontanals D, Bermudo G, Planes AM, et al. Risk factors for respiratory failure in pneumococcal pneumonia: the importance of pneumococcal serotypes. Eur Respir J. 2014;43(2):545-53.

92. Sanz-Herrero F, Gimeno-Cardona C, Tormo-Palop N, Fernandez-Fabrellas E, Briones ML, Cervera-Juan A, et al. The potential role of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing respiratory complications in bacteraemic pneumococcal community-acquired pneumonia. Vaccine. 2016;34(15):1847-52.

93. 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(6):2729-34.

94. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. Clin Infect Dis. 2007;45(2):158-65.

95. 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(12):e51452.

96. 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(3):154-9.

97. Sandvall B, Rueda AM, Musher DM. Long-term survival following pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis. 2013;56(8):1145-6.

98. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. Thorax. 2015;70(10):984-9.

99. Alonso-Moran E, Orueta JF, Esteban JI, Axpe JM, Gonzalez ML, Polanco NT, et al. Multimorbidity in people with type 2 diabetes in the Basque Country (Spain): Prevalence, comorbidity clusters and comparison with other chronic patients. Eur J Intern Med. 2015;26(3):197-202.

100. Campos J. ¿Afecta la vacunación a la prescripción de antibióticos? Rev Esp Quimioter. 2007;20(1):115-8.

101. Naciones Unidas. Proyecto de declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General de Naciones Unidas sobre la resistencia a los antimicrobianos 2016. Disponible en: http://www.un.org/pga/71/wp-content/uploads/sites/40/2016/09/DGACM_GAEAD_ESCAB-AMR-Draft-Political-Declaration-1616108-Spanish.pdf. (Último acceso 18 de enero de 2017)

102. Cohen R. The"need for prudent use of antibiotics and routine use of vaccines. Clin Microbiol Infect. 2009;15 Suppl 3:21-3.

103. 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(1):97-105.

104. Mera RM, Miller LA, White A. Antibacterial use and Streptococcus pneumoniae penicillin resistance: A temporal relationship model. Microb Drug Resist. 2006;12(3):158-63.

105. 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(9):1346-54.

106. 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(4):1012-20.

107. 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(12):5571-7.

108. 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(14):1455-63.

109. Picazo JJ, Betriu C, Rodriguez-Avial I, Culebras E, Gomez M. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2004. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004;22(9):517-25.

110. Picazo JJ, Betriu C, Rodriguez-Avial I, Culebras E, Gomez M, Lopez F. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24(10):617-28.

111. 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(5):402-10.

112. 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(2):123-8.

113. 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(7):3989-91.

114. 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(8):e43619.

115. 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(1):18-23.

116. 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(1):32-41.

117. 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(6):e5965.

118. 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(49):9127-31.

119. 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 Dif J 2013;32(6):656-61.

120. 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(3):663-8.

121. Casanovas G. Vacunas incluidas en el calendario vacunal. Pediatr Integral. 2006;X(1):23-36.

122. Calendario de vacunación del adulto de la Comunidad de Madrid. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142427371738&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA_pintarContenidoFinal&vest=1156329829913. (Último acceso 18 de enero de 2017)

123. Austrian R. The current status of polyvalent pneumococcal vaccine. Clin Ther. 1984;6(5):572-5.

124. 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(1):45-50.

125. 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(2):101-3.

126. Trotter C, Scott P, Huss A, Egger M. Pneumococcal polysaccharide vaccine effectiveness: study quality must not be ignored. Lancet Infect Dis. 2008;8(11):664.
127. Diao WQ, Shen N, Yu PX, Liu BB, He B. Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Vaccine. 2016;34(13):1496-503.
128. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD000422.
129. 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(4):353-63.
130. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. CMAJ. 2009;180(1):48-58.
131. Russell KL, Baker CI, Hansen C, Poland GA, Ryan MA, Merrill MM, et al. Lack of effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in reducing all-cause pneumonias among healthy young military recruits: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Vaccine. 2015;33(9):1182-7.
132. 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(11):CD001390.
133. 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(9221):2106-11.
134. 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(8):737-46.
135. 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(48):6802-8.
136. Leventer-Roberts M, Feldman BS, Brufman I, Cohen-Stavi CJ, Hoshen M, Balicer RD. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital-treated pneumonia among people aged >/=65 years: a retrospective case-control study. Clin Infect Dis. 2015;60(10):1472-80.
137. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged >/= 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. Clin Infect Dis. 2014;58(7):909-17.
138. Kuo CS, Lu CW, Chang YK, Yang KC, Hung SH, Yang MC, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. Medicine (Baltimore). 2016;95(26):e4064.
139. 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(6):1042-7.
140. 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(1):148-54.
141. Lee CK, Kim HS, Ye BD, Lee KM, Kim YS, Rhee SY, et al. Patients with Crohn's disease on anti-tumor necrosis factor therapy are at significant risk of inadequate response to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Journal of Crohn's & colitis. 2014;8(5):384-91.
142. 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(2):261-8.
143. Kantso B, Halkjaer SI, Thomsen OO, Belard E, Gottschalck IB, Jorgensen CS, et al. Immunosuppressive drugs impairs antibody response of the polysaccharide and conjugated pneumococcal vaccines in patients with Crohn's disease. Vaccine. 2015;33(41):5464-9.
144. Rezende RP, Ribeiro FM, Albuquerque EM, Gayer CR, Andrade LE, Klumb EM. Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccine in adult systemic lupus erythematosus patients undergoing immunosuppressive treatment. Lupus 2016;25(11):1254-9.
145. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. Arthritis research & therapy. 2015;17:357.
146. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75(4):687-95.
147. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jonsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis research & therapy. 2013;15(5):R171.
148. 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(21):1453-60.
149. 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(15):201-5.
150. Organización Mundial de la Salud. Duration of Protection and Revaccination. Additional summaries of information related to WHO position papers on pneumococcus. Disponible en: http://www.who.int/immunization/PPV23_Additional_summary_Duration_protection_revaccination.pdf. (Último acceso 18 de enero de 2017)
151. A global action plan for the prevention and control of pneumonia. Bull World Health Organ. 2008;86:321-416.
152. Poolman J, Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. Expert Rev Vaccines. 2011;10(3):307-22.
153. 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(19):3341-9.
154. Makela P, Kayhty H. Evolution of conjugate vaccines. Expert Rev Vaccines. 2002;1(3):399-410.

155. Ochoa-Gondar O, Gomez-Bertomeu F, Vila-Corcoles A, Raga X, Aguirre C, Utrera J, et al. [Prevalence of serotypes causing invasive pneumococcal disease in the region of Tarragona, Spain, 2006-2009: vaccine-serotype coverage for the distinct antipneumococcal vaccine formulations]. Rev Esp Quimioter. 2015;28(1):29-35.

156. Picazo J, Ruiz Contreras J, Casado J. Changes in incidence of serotype-specific invasive pneumococcal disease (IPD) after withdrawal of PCV13 from the pediatric vaccination calendar in Madrid. P006 Abstract: P-323. 9º ISPPD 2014, Hyderabad, India.

157. 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(9):1770-6.

158. Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Hernández-Sampelayo T, et al. IPD incidence rates and serotype evolution following reduction of PCV13 vaccination uptake after switching from universal to private funding in Madrid, Spain: HERACLES Study (2007-15). Abstract ISPPD 0544 P-202. 10º ISPPD 2016, Glasgow, Scotland.

159. 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. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Quemotherapy (ICAAC); September 17-20, 2011; Chicago, EE.UU.2011.

160. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med. 2015;372(12):1114-25.

161. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged >/=65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63(37):822-5.

162. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64(34):944-7.

163. Orsi A, Ansaldi F, Trucchi C, Rosselli R, Icardi G. Pneumococcus and the Elderly in Italy: A Summary of Available Evidence Regarding Carriage, Clinical Burden of Lower Respiratory Tract Infections and On-Field Effectiveness of PCV13 Vaccination. International journal of molecular sciences. 2016;17(7).

164. 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;31(35):3577-84.

165. Paradiso PR. Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm. Clin Infect Dis. 2012;55(2):259-64.

166. 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;31(35):3594-602.

167. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults 60-64 years of age. Vaccine. 2014;32(20):2364-74.

168. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Vaccine 2013;31(35):3585-93.

169. Namkoong H, Funatsu Y, Oishi K, Akeda Y, Hiraoka R, Takeshita K, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of polysaccharide and protein-conjugated pneumococcal vaccines among the elderly aged 80 years or older in Japan: an open-labeled randomized study. Vaccine. 2015;33(2):327-32.

170. 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(8):1226-8.

171. Lombardi F, Belmonti S, Fabbiani M, Morandi M, Rossetti B, Tordini G, et al. Immunogenicity and Safety of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine versus the 23-Valent Polysaccharide Vaccine in Unvaccinated HIV-Infected Adults: A Pilot, Prospective Controlled Study. PLoS One. 2016;11(6):e0156523.

172. 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(2).

173. Bhorat AE, Madhi SA, Laudat F, Sundaraiyer V, Gurtman A, Jansen KU, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naive to pneumococcal vaccination. AIDS. 2015;29(11):1345-54.

174. 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(1):54-63.

175. Glesby MJ, Watson W, Brinson C, Greenberg RN, Lalezari JP, Skiest D, et al. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults Previously Vaccinated With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. J Infect Dis. 2015;212(1):18-27.

176. 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. 20th Conference of Retroviruses and opportunistic infections (CROI); March 3-6 2013; Atlanta, EE.UU.2013.

177. 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(10):1392-401.

178. Ljungman P, Small TN. Update to vaccination guidelines. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(11):1608-9.

179. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H, et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. Vaccine. 2011;29(16):2825-33.

180. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged >/=2 years: an open-label study. Clin Infect Dis. 2015;61(3):313-23.

181. 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(3):831-6.

182. 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(7):1019-27.

183. 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(8):445-51.

184. 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(9):812-22.

185. Tobudic S, Plunger V, Sunder-Plassmann G, Riegersperger M, Burgmann H. Randomized, single blind, controlled trial to evaluate the prime-boost strategy for pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. PLoS One. 2012;7(9):e46133.

186. 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(12):1576-82.

187. 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(6):2322-6.

188. Pao M, Papadopoulos EB, Chou J, Glenn H, Castro-Malaspina H, Jakubowski AA, et al. Response to pneumococcal (PNCRM7) and haemophilus influenzae conjugate vaccines (HIB) in pediatric and adult recipients of an allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(9):1022-30.

189. 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(3):213-22.

190. 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(38):4962-8.

191. Costa I. Evaluation of humoral response to heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in VIH-infected children. Rev Saude Publica. 2008;42:1-6.

192. 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(7):1114-25.

193. 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(3-4):545-53.

194. 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(18):2425-34.

195. 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(10):1801-5.

196. 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(9):1315-22.

197. 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(35):5886-91.

198. 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(15):2730-4.

199. 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(9):1423-6.

200. 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(1):82-7.

201. 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(31):5109-13.

202. 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(12):3723-32.

203. 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(5):284-98.

204. 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(10):1704-12.

205. 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(40):6834-7.

206. 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(1):83-9.

207. 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(37):5449-52.

208. 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(4):675-80.

209. 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(10):923-8.

210. 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(29):5278-82.

211. 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(2):85-91.

212. 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(6):499-505.

213. 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(4):365-75.

214. Plosker GL. 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Adults. Drugs. 2015;75(13):1535-46.

215. 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(36):4891-904.

216. 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(8):531-40.

217. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Molbak K, Slotved HC, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. Clin Infect Dis. 2014;59(8):1066-73.

218. 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(5):e59-67.

219. 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(5):645-60.

220. Mangen MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. Eur Respir J. 2015;46(5):1407-16.

221. 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.

222. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Global health. 2017;5(1):e51-e9.

223. 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(3).

224. Liguori G, Parlato A, Zamparelli AS, Belfiore P, Galle F, Di Onofrio V, et al. Adult immunization with 13-valent pneumococcal vaccine in Campania region, South Italy: an economic evaluation. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(2):492-7.

225. 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(1):4.

226. 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(12):2078-9.

227. 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(1):17-24.

228. Interim JCVI statement on adult pneumococcal vaccination in the UK. Joint Committe on Vaccination and Immunisation. November 2015. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-interim-statement-on-adult-pneumococcal-vaccination. (Último acceso 18 de enero de 2017)

229. 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(8):1517-32.

230. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; Grupo de Trabajo de Alcohol de la semFYC. Recomendaciones semFYC: Alcohol. Barcelona: 2000.

231. 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(8):804-12.

232. 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(4):373-81.

233. 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(36):5437-44.

234. Cho BH, Stoecker C, Link-Gelles R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. Vaccine. 2013;31(50):6011-21.

235. Chen J, O'Brien MA, Yang HK, Grabenstein JD, Dasbach EJ. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccines for adults in the United States. Adv Ther. 2014;31(4):392-409.

236. Stoecker C, Kim L, Gierke R, Pilishvili T. Incremental Cost-Effectiveness of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults Age 50 Years and Older in the United States. J Gen Intern Med 2016;31(8):901-8.

237. Pradas R, Gil de Miguel A, Alvaro A, Gil-Prieto R, Lorente R, Mendez C, et al. Budget impact analysis of a pneumococcal vaccination programme in the 65-year-old Spanish cohort using a dynamic model. BMC Infect Dis. 2013;13:175.

238. Lorente Antoñanzas R, Varona Malumbres JL, Antoñanzas Villar F, Rejas

Gutiérrez J. La vacunación anti-neumocócica con la vacuna conjugada 13-valente en población en España inmunocompetente de 65 años: Análisis del impacto presupuestario aplicando un modelo de transmisión dinámica. Rev Esp Salud Pública. 2016;90:1-12.

239. Rodriguez Gonzalez-Moro JM, Menendez R, Campins M, Lwoff N, Oyaguez I, Echave M, et al. Cost Effectiveness of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination Program in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Aged 50+ Years in Spain. Clinical drug investigation. 2016;36(1):41-53.
240. Calendario de vacunación para adultos de la Comunidad Autónoma de Madrid. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142425057113&tpagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA_pintarContenidoFinal (último acceso: 7 de febrero de 2016)
241. Instrucción de 28 de octubre de 2016 de la Dirección General de Salud Pública sobre el Programa de Vacunación frente al Neumococo de la Junta de Castilla y León. Disponible en: http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/programa-vacunacion-frente-neumococo (último acceso: 7 de febrero de 2016)