



**PROTOCOLOS DE LA SEMPHSPH**

**Recomendaciones de Vacunación Antineumocócica en el Adulto por Indicación Médica**

Documento de consenso de las Sociedades Científicas de Medicina Preventiva: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene; Sociedad Gallega de Medicina Preventiva; Societat Valenciana de Medicina Preventiva i Salut Pública; Sociedad Norte de Medicina Preventiva y Salud Pública; Sociedad Canaria de Medicina Preventiva Hospitalaria; Sociedad Andaluza de Medicina Preventiva; Sociedad Madrileña de Medicina Preventiva; Sociedad Castellano Manchega de Medicina Preventiva y Salud Pública. Con la colaboración del CNM-ISCIII

**1. INTRODUCCIÓN**

La enfermedad invasora causada por el *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) constituye un importante problema de Salud Pública debido a su morbilidad y mortalidad, con tasas más altas entre los lactantes, niños pequeños y personas mayores de 65 años<sup>(1,2,3)</sup>. La presencia de ciertas condiciones médicas subyacentes aumenta el riesgo de enfermedad neumocócica y de sus complicaciones<sup>(3,4)</sup>. Entre ellas destacan la inmunodeficiencia/inmunosupresión, la asplenia anatómica o funcional, la hepatopatía crónica y cirrosis, la enfermedad respiratoria crónica, cardiovascular y diabetes mellitus, el tabaquismo y el alcoholismo.

Las formas más graves de infección neumocócica se incluyen dentro del grupo denominado enfermedad neumocócica invasiva (ENI) constituido por bacteriemia (asociadas o no a neumonía), meningitis, pleuritis, artritis, peritonitis primaria y pericarditis. La letalidad por ENI oscila entre 16% y 36%, pudiendo llegar a alcanzar el 50% en los mayores de 64 años<sup>(5)</sup>. Además de estas formas invasivas, se estima que el *S. pneumoniae* es el microorganismo más frecuentemente implicado en las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC), en los adultos, donde está presente en alrededor del 50% de los casos, y de otras patologías como las otitis media aguda o sinusitis en los niños<sup>(6,7)</sup>. La NAC es causa de una importante morbilidad, con unas tasas en Europa y América del Norte que varían mucho, desde aproximadamente 30 a 100 casos/100.000 personas/año, según la población estudiada y las pruebas diagnósticas que se utilicen<sup>(8)</sup>.

La incidencia aumenta con la edad, que condiciona ingreso hospitalario y, en casos graves, en unidades de cuidados intensivos, donde la letalidad puede llegar al 36%<sup>(2)</sup>.

Según la OMS, la enfermedad neumocócica es la primera causa de muerte prevenible mediante vacunación en el mundo, no sólo en niños sino en todas las edades. Por ello, la OMS considera

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



## PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH

esencial y prioritaria la introducción e implementación de la vacunación frente al neumococo de forma universal en todos los países<sup>(9,10)</sup>.

Actualmente existen dos vacunas, autorizadas para su uso en adultos, que ofrecen protección frente a la enfermedad neumocócica. Desde el año 1999, se dispone de una vacuna polisacárida 23-valente (VNP-23), recomendada dentro de los programas de vacunación de las Comunidades Autónomas (CCAA) para adultos de 60/65 años y mayores y personas con factores de riesgo de ENI a partir de los 2 años de edad.

En el 2001, se inició una nueva etapa en la prevención de la ENI con la comercialización de una nueva vacuna de polisacáridos conjugados heptavalente (VNC-7) para niños menores de cinco años. En los últimos años, se han producido novedades en este campo que sin duda tendrán gran impacto sobre las enfermedades neumocócicas, como ha sido el registro de una vacuna de polisacáridos conjugados 13-valente (VNC-13) autorizada tanto para niños de hasta 5 años de edad así como, recientemente, para adultos de 50 años de edad o mayores.

En los adultos, a pesar de las medidas terapéuticas y preventivas disponibles tanto en España como en países de nuestro entorno, la incidencia de ENI se mantiene aún en tasas altas.

La Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, desde hace ya varios años, viene incidiendo sobre la necesidad de dedicar más atención y recursos a la vacunación del adulto y concienciando a la sociedad y a los profesionales sanitarios que la vacunación no finaliza con la adolescencia. En este sentido ha elaborado y publicado calendarios vacunales específicos para este colectivo (<http://www.sempsh.com>).

Esta situación y la vocación de permanente servicio público que deben tener las Sociedades Científicas, nos ha movido a invitar a todas las Sociedades de Medicina Preventiva Españolas, Autonómicas y Regionales a unirse en este proyecto, con la colaboración del Laboratorio de Referencia de Neumococos (LRN) del Centro Nacional de Microbiología (CNM) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y elaborar conjuntamente estas **“Recomendaciones de Vacunación Antineumocócica en el Adulto por Indicación Médica”**.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsh.com/sempsh/index.php">http://www.sempsh.com/sempsh/index.php</a>



## PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH

### **2. EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA EN EL ADULTO**

#### **2.1. Agente etiológico**

El *S. pneumoniae* (neumococo) es una bacteria Gram positiva encapsulada, anaerobia facultativa, en forma de lanceta, que coloniza con frecuencia la nasofaringe del ser humano sin causar síntomas. Los niños se colonizan con mayor frecuencia que los adultos <sup>(11,12)</sup>.

Se clasifica en más de 93 serotipos según la estructura química y antigénica de los polisacáridos capsulares, aunque sólo entre 15 y 20 serotipos causan la mayoría de las enfermedades neumocócicas en el mundo<sup>(12-14)</sup>.

El polisacárido capsular es el principal factor de virulencia y de patogenicidad del neumococo, protege contra la fagocitosis e impide físicamente que los anticuerpos y el complemento lleguen a las estructuras internas de la bacteria<sup>(15)</sup>; induce la producción de anticuerpos protectores específicos en el huésped y desempeña un papel relevante en la biología de esta bacteria y en la fisiopatología de las enfermedades que produce. Por este motivo, las vacunas neumocócicas desarrolladas hasta la fecha están basadas en los polisacáridos capsulares<sup>(12-14,16)</sup>.

El reservorio del *S.pneumoniae* son los seres humanos. Con frecuencia se detectan neumococos en las vías respiratorias superiores de personas sanas<sup>(8,12,16)</sup>.

La transmisión se produce por diseminación de gotitas expulsadas de las vías respiratorias. Es común la transmisión del microorganismo de persona a persona, pero es poco frecuente que haya afección clínica entre los contactos casuales y las personas que atienden a los enfermos.

Se piensa que el periodo de transmisibilidad dura hasta que las secreciones de la boca y la nariz ya no contienen un número considerable de neumococos, lo cual suele ocurrir en las 24 horas que siguen a la instauración del tratamiento antibiótico eficaz<sup>(8, 12,16)</sup>.

El neumococo es un colonizador habitual de la nasofaringe, en especial en los niños y adultos jóvenes. La prevalencia del estado de portador oscila entre el 38% y el 60% en los niños en edad preescolar, entre el 29% y el 35% en la edad escolar y entre el 18% y el 29% en los adultos jóvenes<sup>(2,6)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



## PROTOCOLOS DE LA SEMPHSPH

La tasa de colonización en los adultos está estrechamente asociada a la convivencia con niños; el 6% de los adultos que no conviven con niños están colonizados, mientras que en los que conviven, esta tasa llega al 29%<sup>(2,6)</sup>. Estas tasas de colonización siguen un patrón estacional, siendo máximas a mediados del invierno y, como consecuencia, la incidencia de la enfermedad neumocócica también sigue el mismo patrón<sup>(17)</sup>. Casi todas las infecciones neumocócicas ocurren en personas que son portadoras asintomáticas de *S. pneumoniae* en la nasofaringe<sup>(5)</sup>. En adultos, el estado de colonización puede persistir durante 4 a 6 semanas, aunque es posible que se prolongue hasta 6 meses.

El periodo de incubación es variable, pudiendo ser de uno o tres días. Se cree que la colonización asintomática precede a la infección<sup>(8,12)</sup>.

### 2.2. Incidencia y factores de riesgo

El neumococo causa una amplia variedad de síndromes clínicos. En los adultos las formas clínicas más frecuentes son la neumonía, la bacteriemia sin foco y la meningitis. Se estima que aproximadamente el 80% de las ENI son neumonías neumocócicas bacteriémicas, que el 80% de las neumonías neumocócicas cursan sin bacteriemia, y que entre un 30% y un 50% de todas las NAC podrían estar causadas por *S. pneumoniae*.

La incidencia de ENI es difícil de estimar y se observan diferencias entre los distintos países y dentro de éstos, según los distintos estudios. Sin embargo, estas diferencias podrían estar reflejando, en realidad, desigualdades en la intensidad de la búsqueda del microorganismo<sup>(2,6)</sup>.

La incidencia de ENI está directamente relacionada con la edad con dos picos máximos, en los niños menores de 2 años y en los adultos mayores de 65, con tasas superiores a 20 casos por 100.000 habitantes, llegando a alcanzar 70 casos por 100.000 habitantes a partir de los 70 años<sup>(17)</sup>. En los niños pequeños, se asocia a la inmadurez del sistema inmunitario y a partir de los 65 años, a un proceso de inmunosenescencia.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



## PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH

La presencia de, al menos, una comorbilidad incrementa el riesgo de ENI y su letalidad. Las más relevantes son: neoplasia, neumonía previa, hospitalización en los 2 meses previos, hepatopatía crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca e infección por el VIH<sup>(17,18)</sup>.

Se ha observado, en España, que la tasa de incidencia de ENI en los adultos sanos es de 8,8 casos por 100.000 habitantes, aumentando hasta 51,4 casos por 100.000 habitantes en diabéticos, 62,9 por 100.000 habitantes en pacientes con EPOC, 93,7 casos por 100.000 habitantes en enfermos con cardiopatías y 100,4 casos por 100.000 habitantes en personas alcohólicas<sup>(17)</sup>.

Los grupos de mayor riesgo son los pacientes con tumores sólidos (300,4 casos por 100.000 habitantes), con infección por el VIH (422,9 casos por 100.000 habitantes) y con neoplasias hematológicas (503,1 casos por 100.000 habitantes)<sup>(17,18)</sup>. En pacientes asplénicos, el riesgo de ENI es de 12 a 25 veces mayor que en población en general<sup>(19)</sup>.

Otros factores de riesgo para padecer esta infección son el tabaquismo y el consumo de alcohol<sup>(20)</sup>. En un amplio estudio de casos y controles, se observó que el riesgo de tener una ENI aumentaba hasta cuatro veces en los fumadores y 2,5 veces en los fumadores pasivos<sup>(21,22)</sup>.

En un trabajo reciente de revisión de más de 22.000 historias clínicas de pacientes hospitalizados por ENI en Inglaterra realizado por la Health Protection Agency (Van Hoek), se muestra que los principales factores de riesgo, en comparación con el sujeto sano (tasa de incidencia: 5 casos por 100.000 habitantes, OR: 1)<sup>(22)</sup>, para padecer ENI entre los menores de 65 años (16-64 años) son:

- La hepatopatía crónica: tasa de incidencia: 172 casos por 100.000 habitantes, (30,7-36,19), OR: 33,3
- La infección por el VIH. tasa de incidencia: 316 casos por 100.000 habitantes, (51,3-72,9), OR: 61,2
- La enfermedad respiratoria crónica: tasa de incidencia: 91 casos por 100.000 habitantes, (15,7-18,0), OR: 16,8
- La inmunosupresión: tasa de incidencia: 88 casos por 100.000 habitantes, (16,0-18,3), OR: 17

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



## PROTOCOLOS DE LA SEMPHSPH

Aunque es difícil de precisar, ya que muchos casos no son diagnosticados etiológicamente (por no realizar hemocultivos, por toma previa de antibióticos o por tratarse de casos que cursan sin bacteriemia), se calcula que la incidencia de neumonía neumocócica en la población mayor de 65 años puede situarse alrededor de los 300 casos por 100.000 habitantes/año, de los cuales, aproximadamente 50 serían neumonías bacteriémicas.

En cuanto a la NAC, la incidencia comunicada en nuestro país para las personas mayores de 60 años es de 14 casos por 1.000 habitantes/año (IC del 95%:12,7-15,3). Dicha incidencia se ve incrementada significativamente por la edad (29,4 casos por 1.000 habitantes/año en los de 85 años o más) y por el sexo (doble en varones) <sup>(23)</sup>.

Las hospitalizaciones por NAC y neumonía neumocócica en adultos mayores de 50 años han sido analizadas en un estudio retrospectivo, publicado en 2011 en España, a través de las altas hospitalarias y muertes relacionadas con NAC de la base de datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), correspondientes al periodo 2003-2007.

Los principales resultados de este estudio fueron los siguientes: de las 447.670 altas hospitalarias asociadas a neumonía por todas las causas, las tasas de incidencia anual global fueron de 6,27 casos por 1.000 habitantes en  $\geq 50$  años y de 10,29 casos por 1.000 habitantes en  $\geq 65$  años, de las cuales el 17% correspondían a neumonía neumocócica. La incidencia en varones de entre 50 y 64 años osciló entre 2,06 y 4,54 casos por 1.000 habitantes, aumentando en mayores de 85 años a 37,88 casos por 1.000 habitantes. En mujeres la incidencia fue inferior, entre 0,84 y 1,68 casos por 1.000 habitantes en el grupo de edad de 50 y 64 años y de 17 casos por 1.000 en los mayores de 85 años <sup>(24)</sup>. Estos resultados confirman la elevada carga que comporta la enfermedad.

Estas tasas de incidencia son similares a las descritas en Cataluña por Vila-Corcoles en pacientes mayores de 65 años <sup>(25)</sup>. En otros países, el número de ingresos por NAC oscila entre 1,1 y 4 casos por 1.000 habitantes/año. Asimismo, el número de ingresos aumenta con la edad (1,29 casos por 1.000 en pacientes de 18 a 39 años frente al 13,21 casos por 1.000 en aquellos de 55 o más años, con tasas del 25,48 en varones de más de 80 años). La variabilidad de las cifras entre países podría deberse, entre otros motivos, a las diferencias en la atención de los pacientes en los servicios de atención primaria o atención especializada <sup>(26)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



## PROTOCOLOS DE LA SEMPHSPH

En general puede afirmarse que casi 1 de cada 2 neumonías precisan ingreso hospitalario y entre un 1,2% y un 10% de los pacientes hospitalizados por NAC precisan ingreso en un servicio de medicina intensiva.

### 2.3. Mortalidad y letalidad

Desde 1993, diferentes estudios han documentado un exceso en la mortalidad esperada tras el seguimiento a largo plazo de pacientes hospitalizados por NAC, así como la presencia de complicaciones cardiovasculares graves<sup>(27)</sup>.

La mortalidad de la ENI puede oscilar entre el 1% y el 5% en los pacientes ambulatorios, del 11% al 44%<sup>(28)</sup> en los pacientes hospitalizados y del 34% al 50% en aquellos ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>(29)</sup>, especialmente en los que necesitan ventilación asistida. La mortalidad a medio y largo plazo es elevada, con cifras del 8% a los 90 días, 21% al año y 36% a los 5 años.

La tasa de mortalidad de la NAC según el estudio de base hospitalaria realizado en España entre 2003 y 2007, oscila entre 0,17 muertes por 1.000 habitantes para los pacientes de 50 a 54 años y de 5,5 muertes por 1.000 habitantes para los pacientes de 85 años o mayores, con tasas de letalidad del 11,5% y 23,6%, respectivamente<sup>(24)</sup>.

A nivel mundial, la neumonía mata a un número de personas superior al de cualquier enfermedad infecciosa, como el SIDA, el paludismo, o la tuberculosis, con una letalidad del 5% al 7%, o incluso mayor en personas de edad avanzada<sup>(12)</sup>.

Los datos de un estudio prospectivo realizado, también en España, por Payeras et al. en el periodo 2006-2009 y que incluye 346 episodios de neumonía neumocócica, de los cuales 335 corresponden a adultos, indican una mortalidad que se acerca al 10%. Estas elevadas cifras de mortalidad, teniendo en cuenta que sólo el 37% de los pacientes tenían bacteriemia, reflejan la gravedad de la neumonía neumocócica<sup>(30)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



## PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH

En el estudio de Van Hoek, la letalidad en personas sin enfermedad de base osciló en un rango entre 5,4% en personas de 16 a 64 años y un 29,1% en los mayores de 64 años, frente al 18,2% y el 33,3%, respectivamente, en los de igual edad pero con al menos un factor de riesgo, siendo la tasa más alta, la de los pacientes con enfermedad hepática crónica (37,1% en los de 16-64 años y 53,3% en los mayores de 64 años<sup>(22)</sup>).

### 2.4. Distribución de serotipos neumocócicos causantes de ENI en adultos en España

El LRN del CNM-ISCIII realiza una vigilancia pasiva desde 1979 en la que, de forma voluntaria, más de 150 hospitales españoles envían sus neumococos aislados de muestras invasivas de niños y adultos para la determinación del serotipo y de la resistencia a los antibióticos. Aunque la representación de las distintas CC.AA. es desigual, el número de cepas estudiadas cada año (unas 2.000 aproximadamente) es suficientemente elevado como para conocer la epidemiología de la enfermedad neumocócica, los serotipos y las resistencias a los antibióticos en nuestro país.

De los más de 93 serotipos descritos de *S. pneumoniae*, sólo unos pocos causan la gran mayoría de las enfermedades neumocócicas invasoras (ENI), tanto en niños como en adultos. La distribución varía con el tiempo, área geográfica, edad, cuadro clínico, etc. El consumo de antibióticos y la utilización de las vacunas conjugadas inciden directamente en la evolución de los serotipos, pero además existen otros factores propios del germen que determinan la distinta invasividad de los mismos.

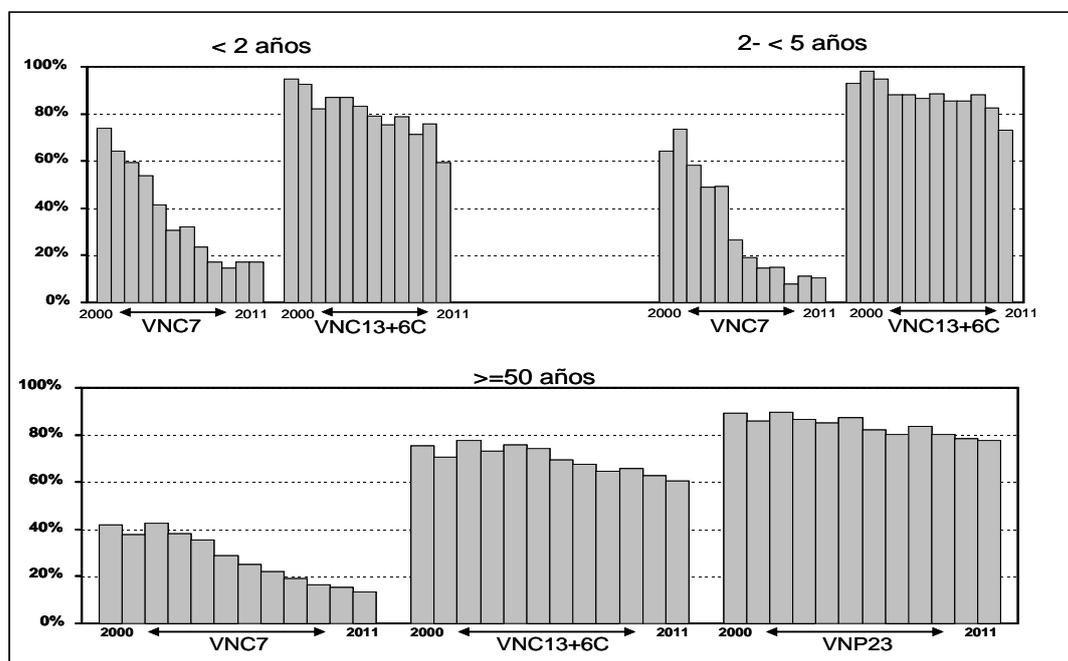
En la figura 1, se muestra la distribución de serotipos entre los neumococos que causan ENI en el adulto en nuestro país a lo largo de la pasada década y hasta 2011.

La utilización de la VNC-7 en población pediátrica en la década pasada ha generado una protección directa en los niños y una protección indirecta o de grupo en los adultos, reduciéndose en los mayores de 50 años la frecuencia de los siete serotipos incluidos en la vacuna del 42% en 2000 hasta sólo el 14% en 2011<sup>(31)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH**



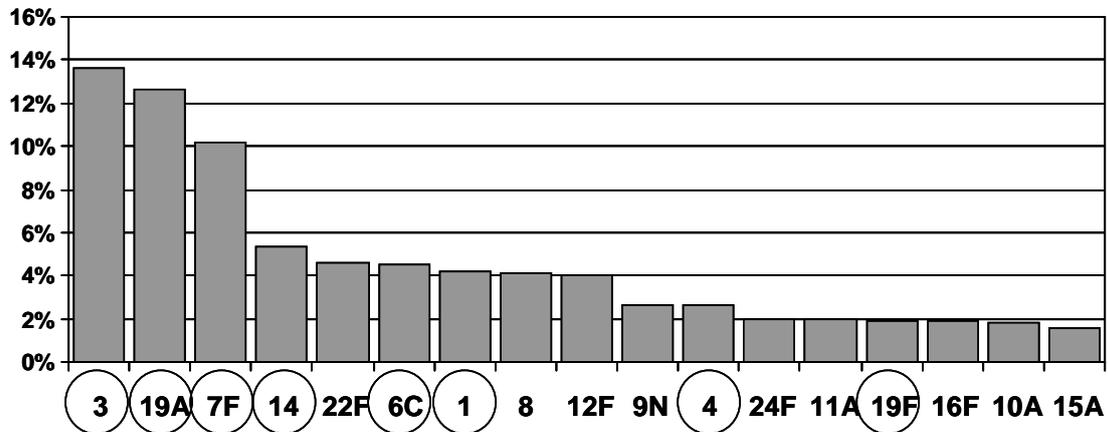
**Figura 1.** Evolución de la cobertura de serotipos de las vacunas antineumocócicas entre los neumococos aislados de ENI recibidos en el LRN en el periodo 2000-2011.

En 2011 (figura 2), un tercio de las cepas analizadas de personas mayores de 18 años pertenecen a tan solo 3 serotipos (3, 19A y 7F). Aunque, en general, los serotipos que causan ENI en niños son los mismos que en adultos, hay algunas diferencias significativas: el serotipo 3 y el 8 son más frecuentes en adultos (13,5% y 4,1% respectivamente, frente al 6,1% y 1,1% en niños), mientras que el serotipo 1 es más prevalente en niños (18,1%) que en adultos (4,2%)<sup>(31)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPHSPH**



•En la gráfica están representadas el 80% de las cepas estudiadas  
Los serotipos incluidos en VNC-13+ 6C están marcados con un círculo

**Figura 2.** Distribución de los serotipos de neumococo aislados de ENI en adultos >18 años, recibidos en el LRN en 2011 (n=1860)\*

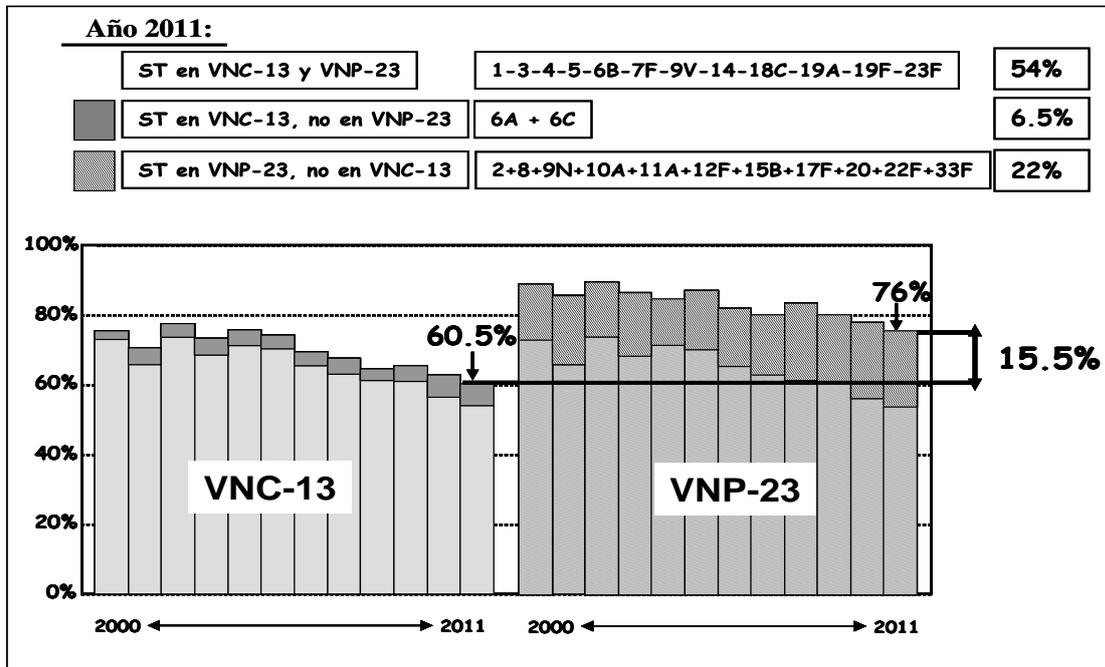
En la figura 3, se muestra la evolución de la cobertura de serotipos de las vacunas disponibles en población adulta en los últimos 12 años. Ambas vacunas, conjugada y polisacárida, comparten 12 serotipos; mientras que la conjugada incluye el serotipo 6A (y 6C, por protección cruzada del 6A) que no se encuentra en la polisacárida, ésta contiene además 11 serotipos no existentes en la conjugada. Datos recientes sugieren que VNC-13 puede aportar protección cruzada frente al serotipo 6C.

Según un estudio prospectivo de colonización nasofaríngea en población infantil vacunada con VNC-13, la tasa de portadores del serotipo 6C en los vacunados con al menos 1 dosis de VNC-13 disminuyó en comparación con los vacunados con VNC-7 (3,7% vs 8,4%; p=0,003); y, además, se ha demostrado respuesta opsonofagocítica cruzada para 6C tras vacunación con VNC-13<sup>(32,33)</sup>. En el año 2011, la diferencia de cobertura de serotipos de la VNC-13 y la VNP-23 era tan solo del 15,5%<sup>(31)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPHSPH**



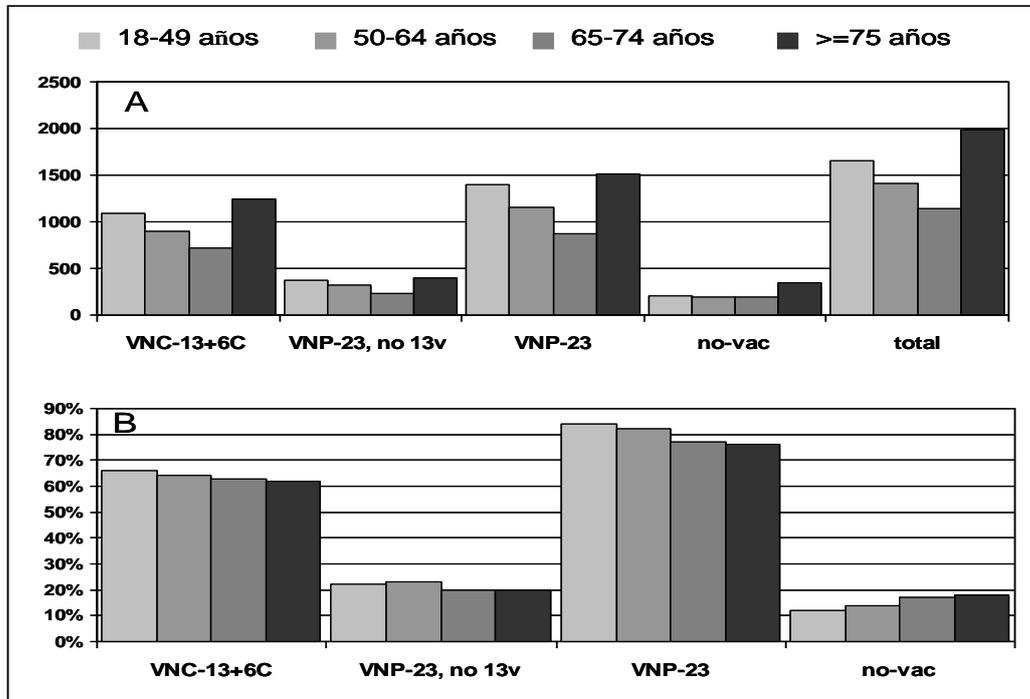
**Figura 3.** Comparación de la cobertura de serotipos de la VNC-13 y la VNP-23 en los aislados de neumococos de ENI en adultos >18 años, recibidos en el LRN en 2000-2011.

Analizando las cepas de todos los adultos mayores de 18 años del periodo 2009-2011 (6.196 cepas), la cobertura de serotipos de cada vacuna en función de la edad no muestra diferencias significativas (figura 4)<sup>(31)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH**



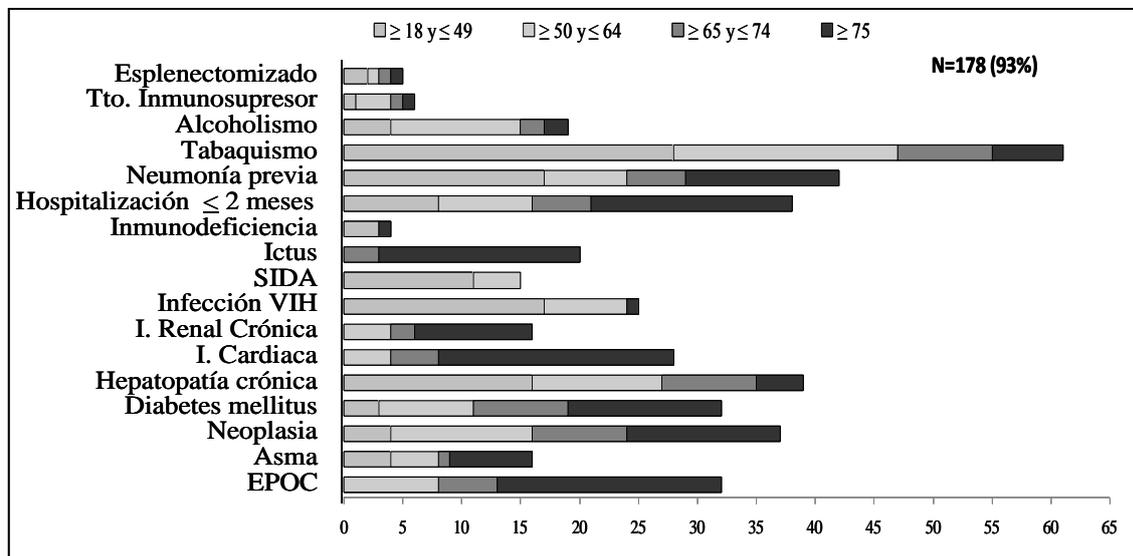
**Figura 4.** Cobertura de serotipos de la VNC-13 y la VNP-23 por grupos de edad en 2009-2011 (n=6.196). A: número de cepas. B: porcentaje del total.

En un estudio epidemiológico prospectivo de vigilancia hospitalaria de ENI en adultos mayores de 18 años en España (Estudio ODIN) que incluye 191 pacientes de 7 hospitales, la cobertura de serotipos de la VNC-13+6C estimada, en el periodo de agosto 2010 a junio 2011, varía dependiendo de la situación inmune del sujeto, con una mayor cobertura en sujetos inmunocompetentes (70%) *versus* los inmunocomprometidos con patologías de base (44%)<sup>(34)</sup>. En el caso de la vacuna VNP-23, la cobertura de serotipos fue de 73% y 64%, respectivamente.

Entre los pacientes incluidos en el estudio, más del 50% fueron menores de 65 años (28% entre 18 y 49 años). La forma más frecuente de ENI fue la neumonía complicada y no complicada, con el 71% de los casos, seguida de la meningitis con el 9,9% y de la bacteriemia sin foco con el 7,3%.

El 93% de los pacientes presentaban alguna comorbilidad o factor de riesgo, siendo los principales el tabaquismo y la neumonía previa (figura 5)<sup>(35)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**Figura 5.** Distribución de los pacientes en el Estudio Odin (ago2011-jun2011) según la presencia de al menos una comorbilidad o factor riesgo.

En este mismo estudio, solo el 22% de los pacientes tenían antecedente de vacunación antineumocócica con VNP-23 y en 27 de 42 casos (64%) de pacientes vacunados, el serotipo aislado estaba incluido en la vacuna polisacárida, lo que sugiere que la efectividad de la vacuna polisacárida es baja.

## 2.5. Clínica

Las vías respiratorias altas son el nicho ecológico de *S. pneumoniae*. La mayoría de la población natural de neumococos reside en la nasofaringe de los portadores sanos asintomáticos, especialmente en los niños, y se estima que en aproximadamente el 15% de las ocasiones se producirá enfermedad neumocócica<sup>(18)</sup>.

Las cepas con mayor facilidad para la transmisión y aquellos neumococos que han adquirido resistencia a los antimicrobianos se seleccionan dentro de la flora de la nasofaringe por sus ventajas adaptativas<sup>(8)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPHSPH**

Desde el punto de vista clínico y epidemiológico, la neumonía es la infección grave más frecuente producida por el neumococo. Suele tener carácter lobar, pero muchas veces se presenta como bronconeumonía o traqueobronquitis, sin afectación parenquimatosa claramente definida. La neumonía neumocócica suele venir precedida por una infección de vías respiratorias altas. Puede observarse derrame pleural hasta en un 40% de los pacientes. El empiema es una complicación que ocurre en menos del 3% de los casos de neumonía neumocócica<sup>(17,18)</sup>.

**Tabla I.** Tipos de Enfermedad Neumocócica\*

<b>Enfermedad no invasiva</b>	<b>Enfermedad invasiva</b>
Neumonía	Neumonía**
Sinusitis	Bacteriemia/sepsis
Conjuntivitis	Meningitis
Otitis media aguda(OMA)	Otras infecciones focales, en sitios estériles producto de la diseminación hematógica

\*CDC. MMWR 1997; 46(RR-8):1-24

\*\*La neumonía invasiva cursa con bacteriemia, derrame pleural u otras complicaciones invasivas.

Según datos del estudio ODIN, antes mencionado, cabe resaltar el alto porcentaje de pacientes con al menos una comorbilidad: tabaquismo en el 60%, inmunosupresión en el 44%, neumonía previa en el 22%, hepatopatía crónica en el 20% y EPOC en el 16%<sup>(35)</sup>.

Las neumonías se clasifican en dos grupos; adquiridas en la comunidad y adquiridas en el hospital (o nosocomiales).

A diferencia de las neumonías adquiridas en la comunidad, el *S. pneumoniae* no tiene un papel relevante en la etiología de las neumonías nosocomiales (del 3% al 20% son neumocócicas). Los patógenos oportunistas tienen un papel creciente en este tipo de neumonías, en especial las bacterias aerobias Gram negativas, fundamentalmente *Pseudomonas aeruginosa*, que es causa de aproximadamente un 60% de los casos, y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) que es responsable del 13% al 40%<sup>(2,36)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



## PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH

El diagnóstico microbiológico de la neumonía neumocócica es controvertido porque la principal muestra clínica es el esputo y aunque el paciente tenga expectoración, lo que no ocurre en muchas ocasiones, la muestra no suele ser representativa de las vías respiratorias bajas o puede contaminarse fácilmente con los microorganismos que colonizan la orofaringe y crear dudas sobre el valor clínico del aislado.

El aislamiento del neumococo en el hemocultivo, hecho que sucede únicamente en el 20% a 25% de los pacientes hospitalizados, o en otra muestra estéril como el líquido pleural, permite realizar el diagnóstico microbiológico de certeza de la neumonía. Para mejorar el rendimiento se han desarrollado técnicas de detección del antígeno (Ag) neumocócico en orina con alto valor predictivo en las neumonías de adquisición extrahospitalaria<sup>(17)</sup>.

En numerosos estudios que utilizan para el diagnóstico etiológico de las neumonías muestras obtenidas por punción transtorácica o técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y/o detección de Ag en orina en casos de cultivos negativos) se consiguen resultados similares, identificando el *S. pneumoniae* como el causante principal de la neumonía adquirida en la comunidad.

Así en España, Ruiz-Gonzales (1999)<sup>(37)</sup> lo encuentran en el 25%, Falguera (2001)<sup>(38)</sup> en el 28%, en Israel, Porath (1997)<sup>(39)</sup> lo aíslan en el 42,8% y en Japón, Saito (2006)<sup>(40)</sup> en el 24,6% de los casos.

Entre las complicaciones graves, se observan meningitis e infecciones en zonas contiguas (empiema o pericarditis purulenta) produciéndose derrame pleural en un 25% de los pacientes<sup>(11)</sup>.

El cuadro potencialmente mortal es la sepsis bacteriana fulminante, cuadro ya descrito por Morris y Bullock en 1900 en pacientes con asplenia<sup>(41)</sup>, denominada OPSI (overwhelming post-splenectomy infections). El curso clínico de la OPSI se mide generalmente en horas<sup>(41)</sup>, pudiendo progresar rápidamente y llegar hasta el coma y la muerte en menos de 24-48 h, debido a un cuadro con acidosis, alteraciones electrolíticas, insuficiencia respiratoria y coagulación intravascular diseminada (Waterhouse-Friderichsen)<sup>(19)</sup>. La letalidad es del 50% al 70%, a pesar de la instauración de un tratamiento agresivo<sup>(19)</sup>. Las posibles causas de la OPSI incluyen la pérdida de la función fagocítica del bazo, disminución de los niveles séricos de inmunoglobulinas, la supresión de sensibilidad de linfocitos o un cambio en el sistema de opsonina. Aunque OPSI puede ocurrir a cualquier edad, los niños tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, especialmente los menores de 2 años.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



## PROTOCOLOS DE LA SEMPHSPH

Sin embargo, las estimaciones de la incidencia y momento de aparición de OPSI varían ampliamente en la literatura y según algunos autores se presenta un mayor riesgo de desarrollar OPSI en los dos primeros años después de la esplenectomía.

Informes recientes recomiendan que para prevenir la OPSI todos los pacientes asplénicos deben recibir asesoramiento óptimo y profilaxis contra las bacterias encapsuladas, sin tener en cuenta la etiología subyacente. Esta recomendación está basada en la evidencia de que el aumento del riesgo de sepsis grave después de la esplenectomía es para toda la vida (riesgo de OPSI  $\geq$  50% en asplénicos frente a población general) y el *S.pneumoniae* es el agente causal más común (50-90% de los casos), seguido por *H.influenzae* tipo b y *N. meningitidis*<sup>(19)</sup>.

Estudios sobre la letalidad de la ENI obtuvieron la conclusión de que los factores del huésped son más importantes que aislar el serotipo constitutivo de la gravedad y la evolución de la infección<sup>(41)</sup>. La esplenectomía realizada en pacientes con patología hematológica, incluyendo talasemia, esferocitosis hereditaria, hemólisis autoinmune, púrpura trombocitopénica inmune o linfoma, parece tener un mayor riesgo que la esplenectomía como consecuencia de un traumatismo<sup>(19)</sup>.

Además, pacientes con enfermedades hematológicas y autoinmunes, sometidos a tratamiento quimioterápico o con linfoma, muestran alteraciones de la inmunidad y pueden tener una mayor susceptibilidad para la OPSI<sup>(19)</sup>.

Otras de las causas subyacentes que incrementan de una manera significativa el riesgo de padecer ENI son las personas que presentan un hipoesplenismo.

El término asplenia se refiere a la ausencia del bazo, una condición que rara vez es congénita y que, con frecuencia, es el resultado de una intervención quirúrgica<sup>(41)</sup>. El bazo es crucial en la regulación de la homeostasis inmune a través de su capacidad para vincular la inmunidad innata y la adquirida en la protección contra las infecciones. El deterioro de la función del bazo se define como hipoesplenismo, un trastorno adquirido causado por varias enfermedades incluyendo congénitas, hematológicas, inmunológicas, del aparato digestivo, trastornos infecciosos, y las iatrogénicas, que pueden provocar un hipoesplenismo reversible y leve o grave atrofia esplénica<sup>(41)</sup>. (Tabla II).

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH**

**Tabla II.** Características clínicas más comunes de trastornos asociados a hipoesplenismo

	<b>Prevalencia de hipoesplenismo %</b>	<b>Grado de hipoesplenismo</b>	<b>Evidencia de OPSI</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Anemia falciforme</b>	100	Severo	+++	Hipoesplenismo empeora con disminución de la concentraciones de hemoglobina F
<b>Trasplante de medula ósea o injerto contra huésped</b>	40; 15	Moderado a severo	+++	Hipoesplenismo es más frecuente en los pacientes con injerto contra huésped, es necesaria la profilaxis antibiótica
<b>Enfermedad celíaca</b>	33-76	Moderado a severo	+++	Hipoesplenismo reversible después de dieta libre de gluten, la disminución de los linfocitos B de memoria Ig M, mal pronóstico
<b>VIH / SIDA</b>	36	Moderado a severo	+++	Disminución de la concentración de Ig M
<b>Enfermedad hepática alcohólica</b>	37-100	Moderado a severo	+++	La abstinencia mejora la función esplénica
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b>	9-45	Leve a moderado	++	Disminución de la concentración de Ig M; mal pronóstico en pacientes con atrofia esplénica
<b>Enfermedad de Whipple</b>	47	Leve	-	Sucesos de trombocitosis y trombosis
<b>Amiloidosis primaria</b>	28	Moderado	++	Mal pronóstico en los pacientes con hipoesplenismo
<b>Lupus sistémico eritematoso</b>	7,5	Moderado a severo	++	El hipoesplenismo no guarda relación con la actividad de la enfermedad
- no evidencia    + evidencia débil    ++ evidencia moderada    +++ evidencia fuerte				

**Modificada<sup>(41)</sup>**

<b>AUTORES:</b>	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
<b>FECHA DE ACTUALIZACIÓN</b>	28/09/2012
<b>DIRECCIÓN WEB:</b>	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPHSPH**

**2.6. Resistencias de *S. pneumoniae* a los antimicrobianos**

El uso de antibióticos conlleva un importante impacto ecológico sobre los neumococos de la nasofaringe. Ejerce una gran capacidad de selección sobre cepas resistentes preexistentes por concentraciones bajas antibióticas, que habitualmente son insuficientes para erradicar la flora residente. Guillemot y cols. demostraron que el riesgo de ser portador de neumococos resistentes a la penicilina se relacionaba con dosis diarias bajas y con duración prolongada de los tratamientos antimicrobianos. Los cursos cortos de antibioterapia limitan la selección y la diseminación de neumococos resistentes. Los macrólidos de vida media larga, aunque se usen en ciclos cortos, tienen un gran impacto sobre la selección de resistencias en la nasofaringe. La larga vida de estos fármacos hace que las bacterias puedan estar expuestas a concentraciones subinhibitorias durante tiempos muy prolongados, con la consiguiente acción selectiva para el desarrollo de resistencias<sup>(42)</sup>.

En España el aumento de la resistencia combinada a la penicilina y a la eritromicina en los neumococos invasivos se asoció con el aumento de la prevalencia de cinco serotipos (6B, 9V, 14, 19F y 23F) resistentes a diversos antibióticos, relacionado con el consumo de betalactámicos y macrólidos en las décadas de los 80 y 90. Según datos del LRN del CNM-ISCIII del periodo 1979-1985, estos cinco serotipos constituyeron el 76,6% de los neumococos invasivos que presentaban resistencia a la penicilina, cifra que asciende al 88% en el periodo de 1998-2000<sup>(43)</sup>.

Con la comercialización de la VNC-7 en España, se fue produciendo en paralelo un descenso de las cepas neumocócicas causantes de ENI resistentes a la penicilina en todos los grupos de edad, desde el 36,1% en el periodo anterior a la VNC-7 (1997-2001) hasta el 22,4% en el periodo 2007-2008.

Este hecho podría estar relacionado, entre otros factores, con la inmunidad producida por la VNC-7, ya que cuatro serotipos incluidos en la vacuna y resistentes a la penicilina descienden de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ): el serotipo 6B desciende del 16,7% al 0%, el serotipo 9V del 15,9% al 9,1%, el serotipo 19F del 13,7% al 7,3% y el serotipo 23F del 12,6% al 3,8%; mientras que la proporción del serotipo 14, también incluido en la VNC-7, fue similar en ambos periodos (29,6% frente a 26,4%)<sup>(43)</sup>. En el caso de la resistencia a la eritromicina, y a todos los macrólidos y a las lincosamidas, solo desciende de forma significativa en los niños al comparar los periodos 1997-2004 y 2004-2008, mientras que en los adultos permanece estable (22%) durante el mismo periodo<sup>(43)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



## PROTOCOLOS DE LA SEMPHSPH

A partir del 2008, la resistencia a penicilina se ha mantenido sin cambios aumentando incluso ligeramente (22% en 2008; 26% en 2011) debido al aumento de algunos serotipos resistentes no incluidos en la VNC-7, fundamentalmente el 19A<sup>(45)</sup>. En 2008, el CLSI estableció diferentes puntos de corte para la sensibilidad a la penicilina en función de la vía de administración y el tipo de infección. En la Figura 6, pueden verse los nuevos criterios de sensibilidad y los porcentajes de resistencia a los antibióticos en los neumococos invasivos recibidos en el LRN en 2010<sup>(45)</sup>.

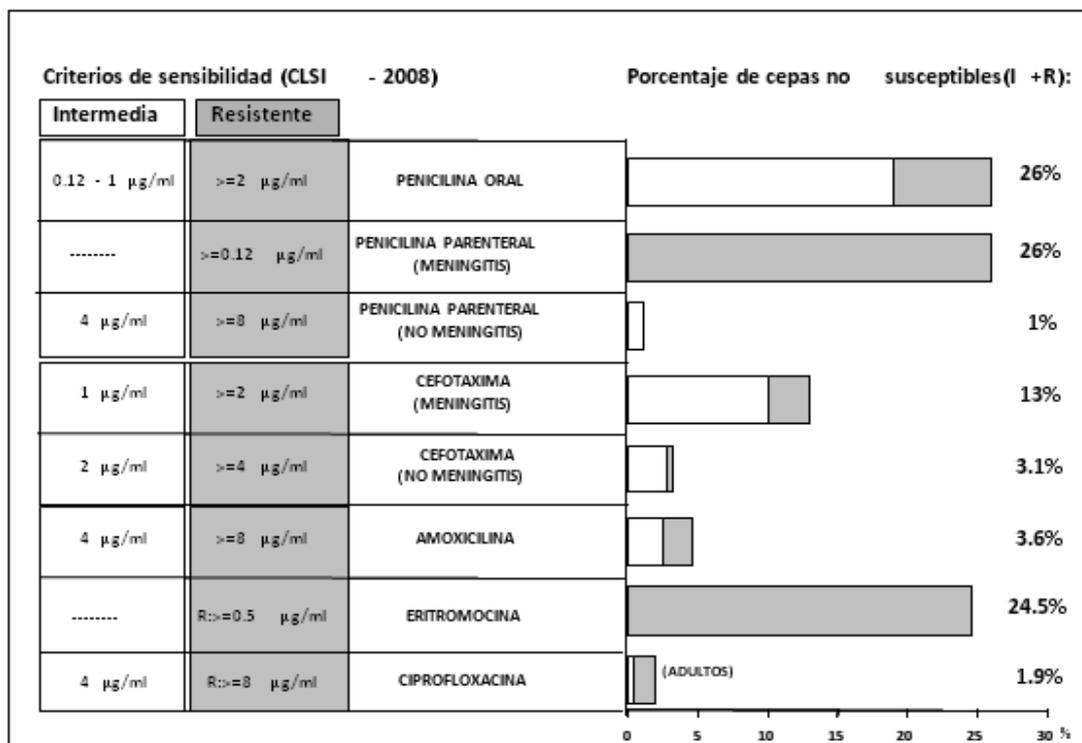
Los neumococos resistentes a múltiples antimicrobianos pertenecen a un reducido número de serotipos y clones y su nomenclatura ha sido estandarizada por el Pneumococcal Molecular Epidemiology Network<sup>(44)</sup>. Hay que destacar que el aumento del serotipo 19A con resistencia a múltiple antibióticos observado en EE.UU. en los últimos años se debe, sobre todo, a la expansión de algunos clones que eran minoritarios antes de VNC-7 o de otros que han emergido *de novo* en los años posteriores a la introducción de esta vacuna. Entre ellos, el más preocupante es el clon multirresistente ST320, que se ha detectado en distintas partes del mundo, incluyendo España, con una elevada resistencia a la penicilina, la amoxicilina, la cefotaxima, los macrólidos, la tetraciclina y el cotrimoxazol<sup>(45)</sup>.

La resistencia a los antimicrobianos es un problema grave que a la larga puede culminar en dificultad terapéutica. El empleo erróneo de antibióticos origina mayores presiones en las mutaciones genéticas en relación con los antibióticos y con ello afecta, en forma local o incluso global, la resistencia por diseminación clonal. Es fundamental un buen control en la administración de macrólidos. En España, según datos de 2009, existen de un 10% a un 25% de resistencias del neumococo a los macrólidos<sup>(42)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH**



**Figura 6.** Tasas de resistencias antibióticas según los criterios de sensibilidad de los neumococos aislados de ENI recibidos en el LRN en 2010 (n=2.523)

**2.7. El coste de la asistencia por NAC en España**

Según el estudio poblacional mencionado anteriormente (Gil-Prieto, 2011), la neumonía neumocócica durante el periodo de 5 años (2003-2007) ocasionó 937.884 días de hospitalización en centros públicos españoles. El coste por asistencia hospitalaria por paciente fue de 5.353,80€ debida a NAC por todas las causas y de 4.641,96€ por paciente en el caso de neumonía neumocócica.

El coste anual estimado de estas hospitalizaciones fue superior a 479 millones de euros para la NAC por todas las causas y de 72,5 millones de euros para la NAC causadas por *S. pneumoniae*<sup>(24)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPHSPH**

**3. RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA EN EL ADULTO POR INDICACIÓN MÉDICA**

Las indicaciones médicas por grupo de riesgo que serán consideradas en este documento de cara a las estrategias de vacunación se detallan a continuación en las tablas III-V.

**Tabla III-V.** Grupos de riesgo para vacunación antineumocócica en adultos <sup>(10, 46-50)</sup>

<b>III. Déficits Inmunitarios Primarios</b>	
<b>Déficits de la inmunidad innata</b>	
Pacientes con déficit de células fagocitarias (granulomatosis séptica)	
Pacientes con neutropenia crónica grave	
Pacientes con déficit de Complemento	
<b>Déficits de la inmunidad humoral (linfocitosis B)</b>	
Pacientes con: - Una inmunodeficiencia común variable (IDCV) - Enfermedad de Bruton (agammaglobulinemia ligada al cromosoma X) - Déficit de subclases de IgG	La vacunación se valorará individualmente con el equipo que atiende al paciente
<b>Déficits de la inmunidad celular o mixta (linfocitosis T+/- B)</b>	
Pacientes con déficit de IgA	
Pacientes con un déficit inmunitario combinado grave	La vacunación se valorará individualmente con el equipo que atiende al paciente
Pacientes con inmunodeficiencia combinada parcial (Síndrome de Job-Buckley, de Wiskott-Aldrich, de DiGeorge y ataxia telangiectasia)	

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPHSPH**

<b>IV.- Déficit Inmunitarios Secundarios</b>		
<b>Condiciones médicas subyacentes u otra indicación</b>	<b>Indicación médica incluida</b>	<b>Consideraciones</b>
<b>Enfermedad renal crónica</b>	Incluye el síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, dializados	Pueden requerirse revacunaciones por lavado de los Ac en sujetos dializados
<b>Pacientes infectados por el VIH</b>	Incluye portador asintomático y con criterios de SIDA	La eficacia depende del estado inmunitario. En general con un nivel de CD4 totales > 200 (supresión moderada) se considera que la respuesta será adecuada.
<b>Pacientes en espera de trasplante de órgano sólido</b>	Incluye trasplante de corazón, pulmón, hígado, riñón.	Para una mayor inmunogenicidad, vacunar lo antes posible en el curso de la enfermedad, como mínimo de 2 a 4 semanas antes del trasplante.
<b>Pacientes trasplantados de órgano sólido</b>	Incluye trasplante de corazón, pulmón, hígado, riñón.	Vacunar a los 6 meses después del trasplante.
<b>Pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos (CMH)</b>	Autólogo o alogénico	Iniciar la vacunación a partir de 3-6 meses después del trasplante.
<b>Pacientes bajo quimioterapia por tumor sólido o hemopatía maligna</b>	Incluye linfoma de Hodgkin, leucemia, mieloma	La eficacia depende del grado de inmunosupresión. En general 10 a 14 días antes de iniciar el tratamiento o 3 meses después de suspendida la quimioterapia o radioterapia. Si se vacuna durante la quimioterapia, revacunar 3 meses después
<b>Pacientes con una enfermedad autoinmune y tratados con corticoterapia, inmunosupresores o biológicos</b>	Incluye pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriasisica, enfermedad anquilosante, colagenosis, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), asma crónica, patología intersticial tipo sarcoidosis o BONO, esclerosis múltiple, etc	A ser posible, vacunar antes de iniciar el tratamiento. Dosis inmunosupresoras de corticoides (> 20mg/día de prednisona o equivalente más de 14 días)
<b>Pacientes con asplenia anatómica o funcional</b>	Incluye entidades tales como la enfermedad de células falciformes, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal y otras enfermedades asociadas con hiposplenismo	Si la esplenectomía está programada, vacunar al menos 2 semanas antes de la cirugía. En esplenectomía de emergencia, esperar 2 semanas después de la cirugía para vacunar y, a ser posible, antes del alta hospitalaria

Modificada (10,46-48,50)

<b>AUTORES:</b>	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
<b>FECHA DE ACTUALIZACIÓN</b>	28/09/2012
<b>DIRECCIÓN WEB:</b>	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPHSPH**

En este tipo de pacientes con déficits inmunitarios, la eficacia vacunal va a depender del grado de inmunosupresión.

<b>V.-Condiciones médicas subyacentes u otras indicaciones</b>	
<b>Condiciones médicas subyacentes u otra indicación</b>	<b>Indicación médica incluida</b>
<b>Enfermedad hepática crónica</b>	Incluye cirrosis, atresia biliar y hepatitis crónica
<b>Enfermedad respiratoria crónica (incluye asma)</b>	Incluye enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, enfisema, fibrosis quística y asma
<b>Enfermedades crónicas del corazón</b>	Incluye cardiopatía isquémica que requirió tratamiento, cardiopatía congénita, hipertensión con complicaciones cardíacas, insuficiencia cardíaca crónica y valvulopatías
<b>Diabetes</b>	Incluye diabetes mellitus tipo I y II, tratada con insulina o con hipoglucemiantes orales; excluye la diabetes controlada sólo con la dieta
<b>Fistulas de líquido cefalorraquídeo</b>	Incluye individuos con fístulas de líquido cefalorraquídeo con válvulas de derivación en casos de hidrocefalia (tras traumatismo o cirugía cerebral)
<b>Implantes cocleares</b>	
<b>Enfermedades hereditarias</b>	Incluye anomalías cromosómicas y síndrome de Down
<b>Tabaquismo</b>	Incluye los fumadores activos de $\geq 20$ cigarrillos al día y que no padecen ninguna condición de comorbilidad mencionadas en la tabla; los exfumadores de al menos 20 cigarrillos al día (consumo histórico de $\geq 10$ paquetes/año) y un máximo de 10 años de abandono del hábito <sup>(*)</sup>
<b>Alcoholismo crónico</b>	Incluye los bebedores de riesgo, aquellas personas con consumo superior al límite de riesgo: $\leq 280$ g/semana o $\leq 28$ UBE** en hombres y $\leq 168$ g/semana o $\leq 17$ UBE en mujeres
<b>Internos en un centro o residencia de larga estancia.</b>	Incluye a todos los institucionalizados, independientemente de su edad o afección crónica
<b>Miscelánea</b>	Incluye aquellos con antecedente de padecer una ENI, lupus (LES), tratamiento con fármacos anticonvulsivantes, enfermedad de injerto contra-huésped y sarcoidosis.

(\*) Almirall J et al. Vacuna neumocócica en fumadores. Prevención del tabaquismo SEPAR 2012; 14: 8-11

(\*\*)UBE: unidad de bebida estándar = 10 gramos de alcohol puro// Recomendaciones semFYC Alcohol. SemFYC. Barcelona 2000.

<b>AUTORES:</b>	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
<b>FECHA DE ACTUALIZACIÓN</b>	28/09/2012
<b>DIRECCIÓN WEB:</b>	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



## PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH

### 4. VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS DISPONIBLES PARA EL ADULTO

#### 4.1 Vacuna antineumocócica de polisacáridos capsulares 23 valente (VNP-23)

La vacuna antineumocócica polisacarídica 23 valente (VNP-23) está disponible desde 1983 en EE.UU. y en España desde 1999 con dos presentaciones comerciales, Pneumo23<sup>®</sup> (SP-MSD) y Pneumovax<sup>®</sup> (MSD/Rovi). Contiene antígenos capsulares purificados de 23 serotipos (1,2,3,4,5,6B,7F,8,9N,9V,10A,11A,12F,14,15B,17F,18C,19A,19F,20,22F,23F,33F), que representan el 76% de los serotipos de *S pneumoniae* causantes de ENI en España.

La posología consiste en una única dosis de 0,5 ml (adultos y niños mayores de 2 años) por vía intramuscular<sup>(51)</sup>. Según ficha técnica, se recomienda la revacunación con una única dosis de VNP-23 en aquellos pacientes con alto riesgo de padecer una infección por neumococo que recibieron la primera dosis de vacuna cinco años antes.

La vacuna VNP-23 induce una respuesta independiente de las células T en el 80% de los adultos sanos, aunque la magnitud de la respuesta varía según los distintos serotipos incluidos en la vacuna y la edad del sujeto<sup>(52)</sup>.

Los resultados de los ensayos clínicos de eficacia frente a ENI y neumonía, publicados en los últimos 25 años, no permiten demostrar en general un efecto protector de la vacuna<sup>(55-63)</sup>.

Por el contrario, los estudios observacionales, según una revisión sistemática realizada por la Cochrane Collaboration, concluyen que la efectividad de la vacuna neumocócica 23 valente es del 53% (IC95%: 41-63) para la prevención de las formas invasivas, pero no se puede estimar su efecto sobre las neumonías<sup>(64)</sup>.

Entre las principales limitaciones de la VNP-23, destacan las siguientes:

- Inmunidad vacunal de corta duración (3 a 10 años) y necesidad de revacunación en personas de alto riesgo. Según Shapiro y cols a los 3 años de la vacunación, el porcentaje de pacientes que mantenían respuesta inmune variaba entre el 93% en los menores de 55 años y el 46% en los sujetos mayores de 85 años y a partir de los 5 años, todos los mayores de 85 años habían perdido la protección<sup>(54,65)</sup>. La duración es más corta en los individuos esplenectomizados, los niños con síndrome nefrótico y las personas con mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y otras hemopatías malignas<sup>(6)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



## PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH

- Ausencia de memoria inmunitaria o respuesta anamnésica. 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 avidéz 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<sup>(66)</sup>.
- Inducción del fenómeno de tolerancia inmunitaria o hiporrespuesta con las revacunaciones. La respuesta inmune a la revacunación frente a la mayoría de los serotipos es inferior a la observada después de la primovacunación. Por lo tanto, la segunda dosis de la vacuna no se considera un refuerzo<sup>(67)</sup>.
- No actúa sobre la colonización nasofaríngea, factor fundamental en la epidemiología de las infecciones neumocócicas. Por lo tanto, no confiere protección significativa frente a las infecciones neumocócicas de la mucosa, ni frente a la disminución de cepas de neumococo resistentes a los antibióticos<sup>(54)</sup>.

### 4. 2. Vacuna antineumocócica de polisacáridos conjugados 13 valente (VNC-13)

Prevenar13<sup>®</sup> (Pfizer) contiene los 7 polisacáridos capsulares neumocócicos presentes en Prevenar<sup>®</sup> (4,6B,9V,14,18C,19F,23F) más 6 polisacáridos adicionales (1,3,5,6A,7F,19A), todos ellos conjugados con la proteína transportadora CRM<sub>197</sub> que representan más del 60% de los serotipos de *S pneumoniae* causantes de ENI en España.

Prevenar13<sup>®</sup> es la primera vacuna antineumocócica conjugada aprobada en Europa para su uso en adultos de 50 años de edad o mayores (EMA, octubre 2011) con la misma concentración y composición antigénica que el preparado pediátrico. La aprobación de esta nueva indicación se basa en los datos clínicos de inmunogenicidad y seguridad obtenidos en más de 6.000 adultos de entre 50 y 95 años<sup>(68)</sup>. La tecnología de conjugación ha demostrado inducir en el sujeto vacunado una respuesta inmune T-dependiente que permite mejorar la respuesta inmune y generar memoria inmunológica en comparación con las vacunas de polisacáridos no conjugados<sup>(69)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



## PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH

Las vacunas antineumocócicas conjugadas generan respuestas de anticuerpos en las mucosas (IgA), disminuyendo la colonización nasofaríngea por los serotipos presentes en la vacuna, por reducirse la circulación de neumococos, y produciéndose una inmunidad de grupo que dificulta la adquisición de nuevos portadores y de futuros enfermos<sup>(50,70)</sup>.

Otro efecto potencial de este tipo de vacuna es la disminución de la enfermedad causada por *S. pneumoniae* resistente a los antibióticos. Los datos del estudio realizado por el grupo North California Kaiser Permanente (NCKP) con la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente han demostrado una reducción en la proporción de aislamientos con alta resistencia a la penicilina en la ENI<sup>(71)</sup>.

Un ensayo clínico realizado en África con pacientes adultos infectados por VIH que recibieron la vacuna conjugada 7 valente mostró una eficacia del 74% (IC95%: 30-90) para la prevención de neumonía causada por los serotipos vacunales<sup>(72)</sup>, hecho que no se había documentado en un ensayo clínico anterior realizado por el mismo grupo utilizando vacuna no conjugada 23 valente<sup>(73)</sup>.

Actualmente se está realizando en Holanda un ensayo clínico confirmatorio de eficacia de VNC-13 frente a neumonía neumocócica causada por los serotipos vacunales como objetivo primario y frente a ENI como objetivo secundario de evaluación, que incluirá más de 85.000 sujetos (ensayo CAPiTA). Se esperan resultados en 2014.

Los estudios pivotaes realizados con VNC-13 en adultos, diseñados de acuerdo con los organismos reguladores de las Agencias Evaluadoras de Medicamentos, han demostrado que VNC-13 induce una respuesta inmune funcional superior para 8-10 de los serotipos comunes a ambas vacunas y para el 6A, en comparación con VNP-23<sup>(74-76)</sup>.

En el estudio pivotal (004) realizado en adultos de 50 a 64 años no vacunados previamente con VNP-23, se aleatorizó a los sujetos de 60 a 64 años a recibir una única dosis de VNC-13 o VNP-23, mientras que los sujetos de 50 a 59 años recibieron una única dosis de VNC-13. Los resultados obtenidos un mes después de la vacunación muestran la superioridad de la respuesta inmune funcional producida por VCN-13 para 9 serotipos en comparación con la obtenida por VNP-23<sup>(68,74)</sup> (figura 7).

En el estudio pivotal (3005), que incluyó adultos de al menos 70 años de edad que habían sido vacunados con una dosis de VNP-23 al menos 5 años antes del estudio, se asignó a los sujetos a recibir una dosis única de VNC-13 o de VNP-23.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



## PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH

Los resultados mostraron que las respuestas inmunes funcionales fueron superiores para 10 de los serotipos comunes y para el 6A tras la administración de VNC-13, en comparación con las obtenidas con VNP-23<sup>(68,75)</sup>.

Una extensión del estudio 004 realizado para evaluar la respuesta inmune a una segunda dosis de VNC-13 o de VNP-23, tres o cuatro años después de la primera dosis del estudio inicial, demostró que la administración previa de VNC-13 incrementa la respuesta inmune a dosis subsiguientes de VNC-13 o de VNP-23 para 7 de los 13 serotipos comunes en comparación con las obtenidas tras la dosis inicial de VNP-23 y no es inferior para los 6 restantes.

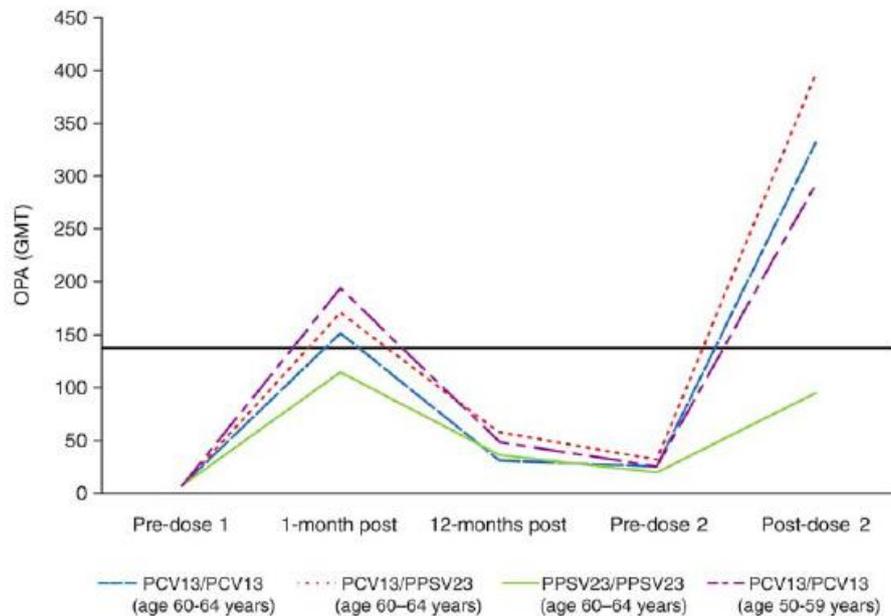
Por el contrario, se observó que la administración previa de VNP-23 se asociaba con respuestas disminuidas a dosis subsiguientes de esta vacuna polisacárida (figura7)<sup>(76,77)</sup>.

Estos resultados permiten concluir que la administración inicial de VNC-13 genera memoria inmune que potencia la respuesta a una segunda dosis de vacuna (VNC-13 o VNP-23) induciendo un efecto *booster*, hecho que no se observa cuando la vacunación inicial es con vacuna no conjugada<sup>(74,78)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPHSPH**



**Figura 7.-** Cinética del título medio geométrico de anticuerpos mediante ensayo la actividad opsonofagocítica (OPA) pre-vacunación y post-vacunación 1 (1 mes) y 2 (3-4 años). Serotipo 1. Los anticuerpos fueron determinados antes de la primovacuna, 1 mes y 12 meses después de la primovacuna; y antes de la segunda vacuna, 3-4 años más tarde, y un mes después de la segunda vacuna. PCV13: vacuna antineumocócica conjugada 13-valente; PPSV23: vacuna antineumocócica de polisacáridos no conjugados 23-valente.

La seguridad de la vacuna VNC-13 ha sido estudiada ampliamente en los ensayos clínicos pre-comercialización siendo las reacciones por lo general leves y autolimitadas, <sup>(68)</sup>.

VNC-13 ha demostrado que puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente antigripal. Las respuestas a los tres antígenos de la vacuna antigripal fueron comparables cuando la vacuna antigripal se administró sola o cuando se administró de forma concomitante con VNC-13 (estudios 3001 y 3008) <sup>(68)</sup>.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH**

**5. ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA EN EL ADULTO POR INDICACIÓN MÉDICA**

Las vacunas de polisacáridos no conjugados son menos inmunogénicas y su eficacia disminuye con el tiempo, por lo que se recomienda el uso preferencial de las vacunas de polisacáridos conjugados en los de pacientes con factores de riesgo<sup>(6)</sup>.

Como recomendación general, todas las personas pertenecientes a alguno de los grupos de riesgo que aparecen en las tablas III-V, recibirán una dosis de vacuna VNC-13 siguiendo la pauta de vacunación que se detalla en la tabla VI:

**Tabla VI.** Esquema vacunal recomendado en adultos <sup>(a)</sup> pertenecientes a grupos de riesgo previamente vacunados o no vacunados con VNP-23

Indicación Médica	Adultos No Vacunados previamente	Adultos Vacunados con una o más dosis de VNP-23
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inmunodeprimidos primarios y secundarios (Tablas III y IV)</li> <li>- Fístulas LCR</li> <li>- Implantes cocleares</li> <li>- Enfermos con cirrosis</li> </ul>	<p><b>VNC-13</b> 1 dosis + <b>VNP-23</b> 1 dosis <sup>b,d</sup> (intervalo <math>\geq</math> 2 meses)</p>	<p><b>VNC-13</b> 1 dosis <sup>c</sup> (intervalo entre VNP23 y VNC13 <math>\geq</math> 1 año)</p>
<p><b>Pacientes con condición médica subyacente u otra indicación pertenecientes a un grupo de riesgo. (Tabla V)</b></p>	<p><b>VNC-13</b> 1 dosis</p>	<p><b>VNC-13</b> 1 dosis (intervalo entre VNP23 y VNC13 <math>\geq</math> 1 año)</p>

(a) Prevenar13<sup>®</sup> está indicada como inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en adultos de 50 años de edad y mayores. La variación de ficha técnica para la aprobación de la indicación en el grupo de edad de 6-17 años está siendo evaluada por la EMA y antes de fin de 2012 se evaluará la ampliación de indicación para el grupo de 18-49 años. Dado el beneficio potencial que las vacunas conjugadas ofrecen, especialmente en los inmunodeprimidos, primarios y secundarios (tablas III y IV), fístulas de LCR, implantes cocleares y enfermos con cirrosis, se recomienda preferentemente la administración de VNC-13 en todos los grupos de edad (solicitar consentimiento informado en las personas entre 6-49 años y autorización correspondiente del comité de farmacoterapéutica del centro)

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH**

(b) En base a la cobertura de serotipos de VNC-13 (+6C) en el grupo de inmunodeprimidos, primarios y secundarios (tablas III y IV), fistulas de LCR, implantes cocleares y enfermos cirróticos no vacunados previamente, se recomienda la administración de VNP-23 por la posibilidad de ofrecer una cobertura adicional frente a los otros serotipos no comunes. Siempre que sea posible, VNC-13 debe ser administrada en primer lugar, dejando un intervalo de, al menos, 2 meses antes de la administración de VNP-23.

(c) En el caso de pacientes inmunodeprimidos, primarios y secundarios (tablas III y IV), fistulas de LCR, implantes cocleares y enfermos cirróticos que hayan recibido una dosis de VNP-23, se recomienda administrar una dosis de VNC-13 al menos un año después de la dosis de VNP-23, seguida de una segunda dosis de VNP-23 con un intervalo de al menos 2 meses de la VNC-13, siempre que hayan transcurrido 5 años o más de la primera dosis de VNP-23.



(d) Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, según las recomendaciones europeas, deberán recibir 3 dosis de vacuna VNC-13 (a partir de los 3 meses postrasplante) con intervalo mínimo de 1 mes entre dosis y 1 dosis de VNP-23 a los 12 meses de la última dosis de VNC-13. En pacientes con EICH crónica es probable una pobre respuesta a la VNP-23, por lo que podría considerarse la administración de una cuarta dosis de VNC-13<sup>(32,47,80)</sup>.

Basándonos en la amplia experiencia y buenos resultados de la vacuna conjugada heptavalente (y recientemente también con la vacuna conjugada 13 valente) en los calendarios infantiles de más de 100 países en todo el mundo, cabe esperar un beneficio positivo en el adulto.

Las recomendaciones anteriores están basadas en los resultados de los estudios disponibles hasta el momento de la publicación del consenso y avaladas por todas las Sociedades Científicas firmantes de este documento.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH**

**BIBLIOGRAFIA**

1. WHO. World Heart Report 1999: Making a Difference. Geneva: WHO 1999
2. Salleras L, Domínguez A, Izquierdo C. Epidemiología de la enfermedad neumocócica en el adulto. En: La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. Moraga Llop FA. 2010; p. 113-26
3. Feldman C. Pneumonia in the elderly. Clin Chest Med. 1999 Sep;20(3):563-73. PubMed PMID: 10516904. eng.
4. (CDC) CfDcaP, Practices ACol. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010 Sep;59(34):1102-6. PubMed PMID: 20814406. eng.
5. Campins M, Bayas JM. Presente y futuro de la vacunación antineumocócica en el adulto. En: La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. Moraga Llop FA. 2010; p. 211-24
6. Fedson DS, Musher DM. Vacunación antineumocócica de polisacáridos capsulares. En: Plotkin SA, Orenstein WB, Picazo JJ, editores. Vacunas. 1ª ed. Madrid Editorial Médica; 2004. p. 545-04
7. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 1994 Apr;18(4):501-13; quiz 14-5. PubMed PMID: 8038304. eng.
8. Moore M, Qazis S, Shindo N. Neumonía neumocócica. En: Heymann DL, editor. El control de las enfermedades transmisibles. 19ª ed. Washington: American Public Health Association-OPS; 2011. P.552-60.
9. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization- WHO position paper. WER 2007; 82:93-04
10. World Health Organization. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2008; 83: 373-84 10
11. Baartlett JG. Neumonía; abscesos pulmonares. En: Beers M, Berkow R, editores. El Manual Merck. 10ª ed. Madrid: Editorial Harcourt S.A; 1999. p. 603-18.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012.
13. Watson DA, Musher DM, Verhoef J. Pneumococcal virulence factors and host immune responses to them. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1995 Jun;14(6):479-90. PubMed PMID: 7588820. eng.
14. Eiros JM, Picazo JJ. Bacteriología del neumococo. En: La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. Moraga Llop FA. 2010; p. 1-14
15. Eskola J, Black S, Shinefield H. Vacunas antineumocócicas conjugadas. En: Plotkin SA, Orenstein WB, Picazo JJ, editores. Vacunas. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica; 2004. p. 605-643.
16. WHO. Acute respiratory infections (update September 2009)
17. Falcó V, Pahissa A. Clínica y tratamiento de la enfermedad neumocócica en el adulto. En: La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. Moraga Llop FA. 2010; p.85-96
18. Fekety R. Infecciones neumocócicas. En: Beers M, Berkow R, editores. El Manual Merck. 10ª ed. Madrid: Editorial Harcourt, S.A; 1999. p. 1160-62
19. Okabayashi T, Hanazaki K. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults - a clinically preventable disease. World J Gastroenterol. 2008 Jan;14(2):176-9. PubMed PMID: 18186551. Pubmed Central PMCID: PMC2675110. eng.
20. De Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, García E, Ewig S, Mensa J, et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. Chest. 2006 May;129(5):1219-25. PubMed PMID: 16685012. eng.
21. Kyaw MH, Rose CE, 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 Aug;192(3):377-86. PubMed PMID: 15995950. eng.
22. 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 Jul;65(1):17-24. PubMed PMID: 22394683. eng.
23. Ochoa-Gondar O. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 Study Group BMC Public Health. 2008
24. Gil-Prieto R, García-García L, Alvaro-Meca A, Méndez C, García A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). Vaccine. 2011 Jan;29(3):412-6. PubMed PMID: 21111780. eng.
25. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodríguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F, Group ES. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. Respir Med. 2009 Feb;103(2):309-16. PubMed PMID: 18804355. eng.
26. Fedson DS, Scott JA, Scott G. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. Vaccine. 1999 Jul;17 Suppl 1:S11-8. PubMed PMID: 10471174. eng.
27. Aspa J. The Future Is Now in Community-Acquired Pneumonia: Cardiovascular Complications and Conjugate Vaccines. Arch Bronconeumol. 2012 Apr. PubMed PMID: 22537594. ENG|SPA.
28. Obando I, Moreno D. Colonización nasofaríngea. Un paso previo en la enfermedad neumocócica invasiva. En: La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. Moraga Llop FA. 2010; p. 39-55
29. España PP, Capelastegui A. Neumonía adquirida en la comunidad de carácter grave: valoración y predicción. Medicina respiratoria 2008 (1) 3: p.7-17
30. Payeras A, Villoslada A, Garau M, Borrás M, Pareja A, Beingolea D, et al. [Pneumococcal pneumonia in the era of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011 Apr;29(4):250-6. PubMed PMID: 21342730. spa. 30. Fenoll A. Datos no publicados del Laboratorio de Neumococos del ISCIII. Juli
31. Fenoll A. Datos no publicados del Laboratorio de Neumococos del ISCIII. Julio 2012

<b>AUTORES:</b>	V. Domínguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
<b>FECHA DE ACTUALIZACIÓN</b>	28/09/2012
<b>DIRECCIÓN WEB:</b>	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH**

32. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Mar;31(3):297-301. PubMed PMID: 22330166. eng.
33. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011 Nov;29(49):9127-31. PubMed PMID: 21983361. eng.
34. Torres A, Fenoll A et al. Serotypes distribution and clinical features of IPD in immunocompromised vs immunocompetent adults in Spain. En: *European Respiratory Society Annual Congress 2012*. Abstract number: 854741
35. Polverino E, Fenoll et al. Clinical presentations of invasive pneumococcal disease and associated comorbidities in adults in Spain. *ECCMID Congress 2012*.
36. Musher DM. Streptococcus pneumonia. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practices of infectious diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone; 2005. p. 819-45
37. Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Rubio-Caballero M. Is Streptococcus pneumoniae the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 1999 Apr;106(4):385-90. PubMed PMID: 10225239. eng.
38. Falguera M, Sacristán O, Nogués A, Ruiz-González A, García M, Manonelles A, et al. Nonsevere community-acquired pneumonia: correlation between cause and severity or comorbidity. *Arch Intern Med*. 2001 Aug 13-27;161(15):1866-72. PubMed PMID: 11493128. eng.
39. Porath A, Schlaeffer F, Pick N, Leinonen M, Lieberman D. Pneumococcal community-acquired pneumonia in 148 hospitalized adult patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997 Dec;16(12):863-70. PubMed PMID: 9495665. Eng
40. Saito A, Kohno S, Matsushima T, Watanabe A, Oizumi K, Yamaguchi K, et al. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother*. 2006 Apr;12(2):63-9. PubMed PMID: 16648944. eng.
41. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*. 2011 Jul;378(9785):86-97. PubMed PMID: 21474172. eng.
42. Torres a. NAC: Factores de pronóstico y papel del neumococo. 44<sup>o</sup> Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Oviedo. Junio 2011.
43. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez 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 Apr;47(4):1012-20. PubMed PMID: 19225097. Pubmed Central PMCID: PMC2668361. eng.
44. McGee L, McDougal L, Zhou J, Spratt BG, Tenover FC, George R, Hakenbeck R, Hryniewicz W, Lefèvre JC, Tomasz A, Klugman KP. Nomenclature of major antimicrobial-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae* defined by the pneumococcal molecular epidemiology network. *J. clin. microbiol.* July 2001 vol. 39 no. 7 2565-2571
45. Fenoll A, Liñares J. Serotipos de Streptococcus pneumoniae má prevalentes en la enfermedad neumocócica invasiva. En: *La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro*. Moraga Llop FA. 2010; p. 15-26
46. Stiehm e R. Inmunodeficiencias. En: Beers M, Berkow R, editores. *El Manual Merck*. 10<sup>a</sup> ed. Madrid Editorial Harcourt, S.A.; 1999. p. 1029-46
47. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Oct;44(8):521-6. PubMed PMID: 19861986. eng.
48. Haut Conseil de La Santé publique France. Avis: Recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques. 16 février 2012, p. 1-8.
49. Centers for Disease Control. Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years - United States. 2009. *MMWR* 2008; 57:Q1-Q4
50. Klugman K P. Eficacia y efectividad de las vacunas antineumocócicas conjugadas. En: De Quadros CA, editor. *Vacunas: Prevención de enfermedades, protección de la salud*. Washington: OPS-OMS; 2004. p. 114-118
51. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (No. RR-8): 1-25.
52. A. Koskela M, Leinonen M, Häivä VM, Timonen M, Mäkelä PH. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 45-50.
53. Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis* 1992; 165: S49-S52.
54. Shapiro ED, Berg AC, Austrian R, Schereder D, Parcels V, Margolis A et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide pneumonia. *N Engl J Med* 1991; 325: 1453-60
55. Gaillat J, Zmirou D, Mallaret MR, Rouhan D, Bru JP, Stahl JP et al. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes âgées vivant en institution. *Rev Epidem Santé Publ* 1985;33:437-44.
56. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, Baltch AL, Geiseler PJ, Nadler J et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 315:1318-27.
57. Klatersky J, Mommen P, Canteraine F, Safary A. Placebo controlled pneumococcal immunization in patients with bronchogenic carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:807-13.
58. Leech JA, Gervais A, Ruben FL. Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Can Med Assoc J* 1987; 136:361-5.
59. Örtqvist Å, Hedlund J, Burman L-Å, Elbel E, Höfer M, Leinonen M et al. Randomized trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998; 351:493-500.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>



**PROTOCOLOS DE LA SEMPSPH**

60. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, Herva E, Sankilampi U, Läärä E et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999; 17:2493-500.

61. Austrian R. Surveillance of pneumococcal infection for field trials of polyvalent pneumococcal vaccines. National Institute of Health Publication DAB-VDP-12-84. Contract No. IA13257. Bethesda, MD; 1980. p. 1-59.

62. Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987; 92:202-12.

63. Koivuola I, Stén M, Leinonen M, Mäkelä PH. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized single-blind population-based study. *Am J Med* 1997; 103:218-90.

64. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23; (1):CD000422. Review

65. FDA. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/5-4188B2\\_4b.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/5-4188B2_4b.pdf). Accessed December 2, 2010.

66. Centers for Disease Control. Recommendation of the immunization practices advisory committee (ACIP) polysaccharide vaccine for prevention of Haemophilus influenzae type b disease. *MMWR* 1985; 34(15): 201-5

67. WHO. [www.who.int/immunization/PPV23\\_Additional\\_summary\\_Duration\\_protection\\_revaccination.pdf](http://www.who.int/immunization/PPV23_Additional_summary_Duration_protection_revaccination.pdf). Accessed December 2, 2010.

68. Prevenar13<sup>®</sup>. Ficha técnica

69. Lazarus R, Clutterbuck E, Ly-Mee Yu, Bowman J, Bateman EA, Diggle L et al. A Randomized Study Comparing Combined Pneumococcal Conjugate and Polysaccharide Vaccination Schedules in Adults. *Clin Infect Dis* 2011; 52(6):736-742.

70. Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis*. 2002 Sep; 35(5):547-55. Pub Med PMID: 12173128. eng.

71. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Mar; 19(3):187-95. Pub Med PMID: 10749457. eng.

72. French N, Gordon SB, Mw alukomo T, White SA, Mw afuliwa G, Longwe H, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2010 Mar; 362(9):812-22. Pub Med PMID: 20200385. Pub med Central PMCID: PMC2873559. eng.

73. French N, Nakyingi 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 Jun; 355(9221):2106-11. Pub Med PMID: 10902624. eng.

74. Jackson L, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen K, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine naïve adults, 50-64 years of age. En: 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Milano, 7-10 May 2011.

75. Jackson L, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg R, Jones T, 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. En: 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Milano, 7-10 May 2011.

76. Jackson L, Gurtman A, Van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Enhances the Response to Subsequent PCV13 and 23-valent Pneumococcal Polysaccharide (PPSV23) Vaccinations in Adults 50 Years and Older. Published at the 49th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America (IDSA), Boston, USA, October 20-23 2011

77. Paradiso PR. Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm. *Clin Infect Dis*. 2012 Jul; 55(2):259-64. PubMed PMID: 22495545. Pubmed Central PMCID: PMC3381637. eng.

78. Mäkelä PH, Käyhty H. Evolution of conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2002 Oct; 1(3): 399-10. PubMed PMID: 12901578. eng.

79. Cooper D., et al. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 7A. *Vaccine* 2011; 29: 7207-7211

80. Cordonnier C., et al. Relationship between IgG titers and opsonocytotoxic activity of anti-pneumococcal antibodies after immunization with the 7-valent conjugate vaccine in allergic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplantation*, 2010; 45: 1423-1426.

AUTORES:	V. Dominguez (coordinador), P. Arrazola, M. Campins, J. Chamorro, J. de Diego, A. Fenoll, A. Gil, J. Mollar, C. Quintas, A. Torres Lana.
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	28/09/2012
DIRECCIÓN WEB:	<a href="http://www.sempsph.com/sempsph/index.php">http://www.sempsph.com/sempsph/index.php</a>