Vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo

Grupo de Trabajo Vacunación frente a neumococo en GR 2015, de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones.

Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones

Mayo 2015

Grupo de Trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo. 2015

- Aurora Limia Sánchez y Soledad Cañellas Llabrés (personal externo Tragsatec). *Área de Programas de Vacunación. SG Promoción de la Salud y Epidemiología. MSSSI.*
- Flora Martínez Pecino y María Luisa García Gestoso. *Andalucía.*
- M^a Jesús Rodríguez Recio y Cristina Ruiz Sopeña. *Castilla y León*
- Luis Urbiztondo Perdices. *Cataluña*
- Eliseo Pastor Villalba. *C. Valenciana.*
- Elena Rego Romero. *Galicia.*
- José Antonio Navarro Alonso. *Murcia.*
- Aurelio Barricarte Gurrea. *Navarra*
- José M^a Arteagoitia Axpe. *País Vasco*
- Josefa Masa Calles y María de Viarce Torres de Mier. *Centro Nacional de Epidemiología, CIBERESP. ISCIII.*
- Francisco Salmerón García y Susana López Hernández. *AEMPS, MSSSI.*

Coordinación del Grupo de Trabajo y del informe: Aurora Limia Sánchez

Revisión y aprobación de la propuesta:

Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones: 5 mayo 2015

Aprobación por la Comisión de Salud Pública el día 16 de junio de 2015.

La información contenida en este documento debe ser referenciada en caso de su utilización.

Referencia sugerida de este documento:

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.

Contenido

Grupo de Trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo. 2015	2
Contenido	3
Acrónimos utilizados	4
Resumen ejecutivo	5
Executive summary	6
1. Introducción.....	7
2. Vacunas disponibles para la prevención de las patologías neumocócicas graves	8
2.1. Vacuna antineumocócica polisacárida (VNP23).....	9
2.2. Vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos (VNC13).....	11
2.3 Distribución de serotipos en población adulta con enfermedad invasora según la cobertura de vacunación.....	13
3. Grupos de riesgo de enfermedad neumocócica y vacunación	15
3.1. Situación actual de recomendaciones de vacunación en CCAA.....	15
3.1.1. Metodología	15
3.1.2. Recomendaciones de vacunación con VNP23.....	15
3.1.3. Recomendaciones de vacunación con VNC13.....	16
3.2. Recomendaciones recientes de organismos internacionales sobre vacunación frente a neumococo en GR	18
3.3. Revisión de estudios coste-efectividad	21
3.4. Estimación de población de grupos de riesgo (GR) en España	30
3.5. Análisis de los factores de riesgo presentes en los casos de ENI notificadas en España	33
3.6. Personas inmunocompetentes mayores de 64 años y VNC13.....	34
4. Aspectos éticos en relación a la vacunación frente a neumococo	35
5. Conclusiones	36
6. Recomendaciones.....	38
6.1. Utilización de las vacunas frente a neumococo en la población de 5 y más años de edad	38
6.2. Otras recomendaciones	41
7. Bibliografía.....	42

Acrónimos utilizados

ACIP	Comité Asesor de Vacunaciones en EEUU (<i>Advisory Committee on immunization Practices</i>)
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CA	Comunidad autónoma
CCAA	Comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla
CDC	Centros para la Prevención y Control de Enfermedades de EEUU (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CE	Comisión Europea
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
ECDC	Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
ENI	Enfermedad neumocócica Invasora
EEUU	Estados Unidos
GR	Grupos de riesgo
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HAART	Terapia antirretroviral de alta efectividad (<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>)
HCSP	Consejo de Salud Pública de Francia (<i>Haut Conseil de la Santé Publique</i>)
JCVI	Consejo asesor de vacunaciones del Reino Unido (<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>)
ICER	Tasa incremental coste-efectividad (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
NAC	Neumonía Adquirida en la Comunidad
NACI	Consejo asesor de vacunaciones de Canadá (<i>National Advisory Committee on Immunization</i>)
OMA	Otitis Media Aguda
OMS	Organización Mundial de la Salud
PHAC	Agencia de Salud Pública de Canadá (<i>Public Health Agency of Canada</i>)
SAGE	Grupo Asesor de Vacunas de la OMS (<i>Strategic Advisory Group of Experts</i>)
UE	Unión Europea
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VNP23	Vacuna frente a neumococo de 23 polisacáridos
VNC7	Vacuna frente a neumococo conjugada de 7 valencias o polisacáridos
VNC10	Vacuna frente a neumococo conjugada de 10 valencias o polisacáridos
VNC13	Vacuna frente a neumococo conjugada de 13 valencias o polisacáridos

Ponencia; Ponencia de Vacunas: Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones

Resumen ejecutivo

El **objetivo** de este documento es realizar una revisión de la evidencia de la utilidad de las vacunas frente a neumococo en la prevención de enfermedad neumocócica en grupos de riesgo a partir de los 5 años de edad y en personas de 65 y más años y establecer recomendaciones de su utilización en España.

Actualmente hay dos vacunas frente a neumococo disponibles para su utilización en los grupos de población anteriormente mencionados: una polisacárida de 23 serotipos (VNP23) y otra conjugada de 13 serotipos (VNC13). El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) recomienda la utilización de VNP23 en personas de grupos de riesgo y mayores y, además, algunas CCAA han incorporado la utilización de VNC13 en ciertos grupos de riesgo.

Existe evidencia de la efectividad de VNP23 frente a enfermedad neumocócica invasora y evidencia dudosa de efectividad frente a neumonía neumocócica bacteriémica, pero la gran mayoría de las publicaciones no han encontrado efectividad frente a la neumonía en general. Es muy sólida la evidencia de efectividad de la vacuna VNC13 en niños y muy recientemente se han publicado datos de su efectividad en personas de 65 o más años frente a enfermedad invasora y neumonía comunitaria.

Aunque existen algunas diferencias en las recomendaciones realizadas por algunos organismos de países de nuestro entorno, aquellos que han realizado una evaluación de la calidad de la evidencia coinciden en los principales grupos de riesgo a los que recomendar la vacunación con VNC13.

Existe una amplia variabilidad en el diseño de los modelos para valorar el coste-efectividad de la vacunación frente a neumococo en adultos y en grupos de riesgo, en cuanto a los grupos de población considerados, las estrategias a comparar, el valor de los principales parámetros introducidos y las tasas de descuento aplicadas. Por este motivo, los resultados son también muy dispares y dificultan la generalización de los resultados observados.

Se estima que, dependiendo de los grupos de población en los que se recomiende la vacunación, habría que vacunar entre 5 y 12 millones de personas en España. Además, la población de 65 y más años de edad en el año 2014 era de casi 8,5 millones de personas. Se ha observado que entre el 54 y 71% de los casos de enfermedad neumocócica invasora notificados en el año 2013 en cinco CCAA presentaban al menos un factor de riesgo, siendo los más prevalente la inmunodepresión, la enfermedad cardiovascular y la respiratoria crónica.

A medida que se vaya poniendo en marcha el programa de vacunación rutinario en la infancia con VNC en España, se espera alcanzar altas coberturas de vacunación y desarrollar inmunidad comunitaria en menor tiempo que el observado en otros países, debido a la amplia prescripción privada en los últimos años. Por esta razón, existen expectativas de observar una disminución de enfermedad neumocócica por los serotipos vacunales en todas las edades, incluyendo las personas de 65 y más años de edad.

Se establecen **recomendaciones** de vacunación frente a neumococo en personas de grupos de riesgo con 5 y más años y en mayores de 64 años, detallando la vacuna o vacunas a utilizar y la pauta recomendada. En concreto, se recomienda la utilización de VNC13 en las personas de los siguientes grupos de riesgo:

- Inmunodepresión: inmunodeficiencias humorales y celulares, deficiencias del complemento y trastornos de la fagocitosis; leucemia, linfoma, mieloma múltiple y enfermedad de Hodgkin; otras neoplasias; infección por VIH; insuficiencia renal crónica; tratamiento inmunosupresor; trasplante de progenitores hematopoyéticos; trasplante de órgano sólido y asplenia anatómica o funcional.
- Personas inmunocompetentes con patologías crónicas: fístula de líquido cefalorraquídeo, portadores de implantes cocleares, antecedentes de padecimiento de enfermedad neumocócica invasora y cirrosis hepática.

Además, se recomienda revisar las recomendaciones ante aparición de nuevas evidencias; fortalecer la vigilancia epidemiológica de la enfermedad neumocócica y establecer los indicadores pertinentes para disponer de información sobre coberturas de vacunación frente a neumococo.

Executive summary

The **objective** of this document is to review the evidence on the use of available pneumococcal vaccines against pneumococcal disease in risk groups over 5 years and elderly of 65 and more years of age, and to establish recommendations on their use.

There are currently two vaccines that fit in the objective, the pneumococcal polysaccharide vaccine with 23 serotypes (PPV23) and the pneumococcal conjugate vaccine with 13 serotypes (PPC13). The Interterritorial Council of the National Health System recommends the use of PPV23 in risk groups and elderly people and some regions have already incorporated the use of PPC13 in specific risk groups.

There is evidence of effectivity of PPV23 against invasive pneumococcal disease (IPD) and bacteriemic pneumonia. Most studies have not found any effectivity of this vaccine against pneumonia in general. On the other hand, there is solid evidence on the effectivity of PPC13 in children against pneumonia, and the effectivity in persons aged 65 and over against IPD and pneumonia has been recently published.

Even though some differences in the recommendations made by different institutions in other countries have been found, those conducting a quality of evidence assessment coincide in the main risk groups for PPC13 immunization.

High variability exists in the cost-effectiveness studies of the use of pneumococcal vaccines in adults and risk population regarding population groups, strategies, value of main parameters and discount rates considered. As a consequence, results are so different that make it difficult the generalization of the findings.

Depending on the recommendations made, between 5 and 12 million of people could be eligible for vaccination in Spain. Moreover, estimated population over 65 was almost 8.5 million in 2014. At least one risk factor was present in 54 to 71% of notified IPD cases in 2013 in 5 regions, with immunosuppression, cardiovascular and chronic respiratory diseases being the most prevalent.

With the implementation of the conjugate vaccine into the infant schedule high coverage is expected in Spain and the subsequent indirect effects developed in less time than in other countries due to the high private prescription in the last years. For this reason, a decrease in pneumococcal disease by vaccine serotypes is expected in all ages including those aged 65 and more.

Recommendations for immunize people aged over 5 and over 64 years are established, detailing the vaccine or vaccines and the schedule to use. Specifically, use of PPC13 is recommended in the following risk groups:

- *Immunosuppression: humoral and cellular immunosuppression, complement and phagocytosis deficiencies; leukemia, lymphoma, multiple myeloma and Hodgkin disease; other neoplasia; HIV infection; chronic kidney disease; immunosuppressive treatment; hematopoietic progenitor cell transplantation; solid organ transplantation and anatomic and functional asplenia.*
- *Immunocompetent people with chronic conditions: cerebrospinal fluid leakage, persons with cochlear implant, previous IPD and hepatic cirrhosis.*

These recommendations should be reviewed when new evidence appears. Moreover, surveillance of pneumococcal disease needs to be reinforced and coverage indicators need to be established in order to monitor the performance of the immunization program.

1. Introducción

José Antonio Navarro Alonso y Aurora Limia Sánchez

La enfermedad neumocócica es una patología infecciosa prevalente causada por el diplococo Gram+ *Streptococcus pneumoniae* caracterizada por manifestaciones sistémicas graves (en general neumonías bacteriémicas, septicemias y meningitis, aunque puede aislarse con menor frecuencia en otras localizaciones), y por manifestaciones más frecuentes pero de menor gravedad (infecciones del tracto respiratorio superior y neumonías comunitarias no bacteriémicas).

Se conocen más de 90 serotipos de *S. pneumoniae* aunque no todos tienen la misma capacidad de colonizar la orofaringe ni de invadir el torrente sanguíneo, que es el origen de las patologías invasoras graves. Se estima que 20 serotipos son los responsables de más del 70% de la enfermedad neumocócica invasora (ENI)¹. Esta enfermedad es más común en los niños menores de cinco años y en los adultos mayores de 65 años. La letalidad de la ENI es alta, estimándose en un 15%-20% en adultos jóvenes y en un 30%-40% en personas mayores.

La prevención de la enfermedad neumocócica se basa exclusivamente en la utilización de vacunas. Se dispone de dos tipos de vacunas en función de la conjugación o no con proteínas transportadoras. La primera vacuna antineumocócica de polisacáridos con 23 serotipos (VNP23) se comercializó en EEUU en 1983, autorizándose con posterioridad en España y otros países de nuestro entorno. Actualmente disponemos también de vacunas conjugadas que han mostrado una mayor efectividad para la prevención de enfermedad neumocócica en la infancia y que han ido ampliando las indicaciones para su utilización en adultos y mayores.

En España, se autorizó la vacuna VNP23 en el año 1999 y se establecieron unas recomendaciones de utilización de la vacuna en grupos de riesgo en 2000². Desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se actualizaron estos grupos de riesgo en 2004 tras la propuesta de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, ampliando la utilización de esta vacuna en mayores de 65 años y grupos de riesgo³. Actualmente, la vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos (VNC13) ha ampliado las indicaciones de utilización a todas las edades y varias CCAA ya han emitido recomendaciones de vacunación en personas de riesgo.

En la reunión de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones de 20 de noviembre de 2014, se acordó la creación de un grupo de trabajo para definir las patologías consideradas de riesgo que se pueden beneficiar de la puesta en marcha de programas específicos de vacunación frente a neumococo con esquemas simples o secuenciales.

Este documento establece los grupos de población de 5 o más años de edad con mayor riesgo de enfermedad neumocócica y las recomendaciones de vacunación a partir de la evidencia disponible.

2. Vacunas disponibles para la prevención de las patologías neumocócicas graves

José Antonio Navarro Alonso y Susana López Hernández

En España actualmente se dispone de tres vacunas antineumocócicas: una polisacárida de 23 serotipos (VNP23) y dos conjugadas, de 10 (VNC10) y de 13 serotipos (VNC13). Las dos vacunas conjugadas son diferentes en cuanto a la composición, al número de serotipos y a sus indicaciones (tabla 1).

Tabla 1. Vacunas frente a neumococo disponibles en España.

Nombre comercial Compañía	Acrónimo	Serotipos	Fecha primera autorización	Indicación actual
Pneumo 23 ⁴ SPMSD	VNP23	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F	1/7/1999 (España)*	Inmunización activa para prevención de enfermedad por <i>S. pneumoniae</i> en ≥2 años.
Pneumovax 23 ⁵ SPMSD	VNP23	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F	27/4/2001 (CE)**	Inmunización activa para prevención de enfermedad por <i>S. pneumoniae</i> en ≥2 años.
Prevenar ⁶ Pfizer Limited	VNC7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	2/2/2000 (CE)**	Inmunización activa para prevención de enfermedad por <i>S. pneumoniae</i> en niños 2 meses – 5 años. No comercializada actualmente.
Synflorix ⁷ GSK	VNC10	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	30/3/2009 (CE)**	Inmunización activa para prevención de ENI y OMA causada por <i>S. pneumoniae</i> en niños de 6 semanas - 5 años de edad.
Prevenar 13 ⁸ Pfizer Limited	VNC13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	9/12/2009 (CE)**	Inmunización activa para prevención de ENI, neumonía y OMA causadas por <i>S. pneumoniae</i> en niños y adolescentes de 6 semanas - 17 años de edad. Inmunización activa para prevención de ENI en adultos ≥ 18 años y personas mayores ^{&} .

SPMSD: Sanofi Pasteur MSD SA; **GSK:** GlaxoSmithKline SA; **CE:** Comisión Europea; **ENI:** enfermedad neumocócica invasora; **OMA:** otitis media aguda

*autorización nacional (España); **autorización por procedimiento europeo;

& recientemente ha recibido opinión positiva de la EMA la indicación de neumonía en mayores de 17 años. EN el momento de finalización de este documento no estaba todavía incorporado en la ficha técnica disponible en EMA o AEMPS.

La VNC10 está indicada para su uso frente a ENI, neumonía y otitis media aguda desde las seis semanas hasta los cinco años de edad. No se dispone de datos de inmunogenicidad ni de seguridad de esta vacuna en niños con mayor riesgo de padecimiento de infecciones neumocócicas (drepanocitosis, disfunción esplénica congénita, infección por VIH, cáncer y síndrome nefrótico)⁷. Por todo ello, las características y el uso de esta vacuna no se incluirán en este documento.

En esta sección, por tanto, se van a desarrollar únicamente las características de las vacunas VNP23 y VNC13.

2.1. Vacuna antineumocócica polisacárida (VNP23)

Esta vacuna contiene 25 microgramos de cada uno de los 23 serotipos neumocócicos que contiene (tabla 1). En España, hay dos vacunas autorizadas: Pneumo23 (jeringa precargada) y Pneumovax23 (vial).

Según su ficha técnica⁴, esta vacuna está indicada en personas de dos años de edad o mayores que presenten un mayor riesgo de morbimortalidad por enfermedad neumocócica. No es una vacuna eficaz para la prevención de la otitis media, sinusitis y otras infecciones comunes del tracto respiratorio superior⁹:

La vacuna se comercializó en los EEUU en 1977 en su forma de formulación con 14 serotipos siendo sustituida por la actual de 23 en 1983. En España se recomendó en personas de riesgo en el año 2001 y en personas mayores de modo sistemático en 2004³, aunque varias CCAA comenzaron a aplicarla en el año 2000.

La respuesta inmune tras la recepción de esta vacuna es de tipo T independiente. Este tipo de respuesta es de corta duración, los anticuerpos generados son de escasa afinidad y no se asocia con el establecimiento de memoria inmune mediada por células T. No afecta al transporte nasofaríngeo de la bacteria al no proporcionar inmunidad en mucosas, por lo que no genera protección comunitaria. Es poco inmunógena en los menores de dos años ya que los antígenos vacunales estimulan las células de la zona marginal esplénica B que no maduran hasta pasada esa edad. Otra desventaja es el posible fenómeno de la hiporrespuesta inmunológica que se observa tras la administración repetida de esta vacuna. Este hecho se produciría por la depleción del *pool* de células B periféricas de memoria por los antígenos polisacáridos lo que conduce a una diferenciación terminal de éstas sin que se asocie a una renovación de dicho *pool*¹⁰. Básicamente consiste en que las administraciones subsiguientes de esta vacuna polisacárida generan una respuesta inmune no superior, sino inferior, a la obtenida tras la primera dosis para la mayoría de los serotipos vacunales. La duración de la hiporrespuesta, en caso de ser atribuible a las revacunaciones, no suele superar los cuatro-cinco años^{11,12,13,14}. En cualquier caso, la ausencia de datos de efectividad tras las revacunaciones y de parámetros de protección universalmente aceptados, dificulta conocer el alcance de los beneficios de las dosis de recuerdo periódicas¹⁵.

Por otra parte, la utilización de VNP23 previa podría condicionar negativamente la respuesta inmune a las vacunas conjugadas cuando estas últimas se administran con menos de un año de intervalo^{11,16}. Este hecho ha motivado que, aunque con datos muy limitados, se acepte mayoritariamente un intervalo de al menos un año entre la recepción de las vacunas antineumocócicas polisacáridas simples y las conjugadas¹⁷ y que algunos autores o instituciones recomienden que se amplíe el mismo hasta los tres años^{18,19}. Aún a pesar de no disponer de evidencias científicas robustas para uno u otro intervalo, los intervalos VNP23-VNC13 más aceptados son de al menos 8 semanas desde la última dosis de VNP23 para los de 18 años o menos y de 12 meses para el resto.

Al contrario, la vacunación con VNP23 a partir de las ocho semanas tras recibir VNC13, genera una respuesta secundaria T dependiente para los antígenos comunes a ambas y una primovacuna T independiente para los exclusivos de la vacuna polisacárida simple²⁰, lo que provocaría un efecto aditivo de las dos vacunas, aunque está por demostrarse desde la perspectiva clínica²¹. El intervalo VNC13-VNP23 más comúnmente aceptado es el de al menos 8 semanas.

Respecto a la transitoriedad de los anticuerpos tras la vacunación, estos decaen sustancialmente en los primeros dos años aunque permanecen en valores dos veces superiores a los basales durante unos 5-10 años de media²². En inmunodeprimidos mayores se ha comprobado como los títulos tras la vacunación medidos con ELISA permanecen elevados al menos durante tres años²³. Por otra parte, tras la primovacuna, tanto los niveles de anticuerpos como su funcionalidad opsonofagocítica van decayendo a medida que el vacunado tiene más edad debido a la inmunosenescencia²⁴.

La efectividad vacunal ha sido objeto de amplio debate en las últimas décadas, especialmente en lo que se refiere a su papel en la prevención de la neumonía neumocócica. En lo concerniente a la efectividad frente a la ENI se ha publicado en el año 2013 una actualización de la revisión Cochrane²⁵ que incluye 18 ensayos clínicos aleatorios y 7 estudios con distintas metodologías (casos-control y cohortes) en mayores de 16 años. En el metaanálisis de los ensayos clínicos la efectividad estimada en el adulto fue del 74% (IC 95%: 54-86%) aunque en los de alto riesgo no llegó a evidenciarse claramente una protección por falta de potencia del metaanálisis para demostrar diferencias significativas respecto del grupo control. En cuanto a los otros estudios evaluados la efectividad estimada en la prevención de la enfermedad invasora llegó al 52% (IC 95%: 39-63).

Un reciente estudio de casos y controles en individuos de ≥ 65 años llevado a cabo en Inglaterra y Gales²⁶ mostró una efectividad variable según el tiempo transcurrido desde la vacunación. Globalmente alcanzó un 24% (IC 95%: 10-36) pero fue del 48% (IC 95%: 32-60) en los dos años posteriores a recibir la vacuna y del 15% (IC 95%: -3 a 30) cuando habían transcurrido más de cinco años. Se observó también una tendencia, aunque no significativa, a una menor efectividad a medida que era mayor la edad del vacunado, en los inmunodeprimidos y en las personas inmunocompetentes con factores de riesgo. Un dato importante es que en las personas de 65 a 74 años sin factores de riesgo la efectividad se mantuvo alrededor del 60% hasta cinco años tras la vacunación. La mayor efectividad se asoció a los serotipos 4, 7F, 12F y 14 y la menor para el 1 y el 3. En España, en un estudio llevado a cabo en la Comunidad de Madrid con datos de las EDOs, la efectividad frente a ENI por serotipos incluidos en VNP23 en mayores de 59 años, calculada por el método de cohortes indirectas (Broome), fue del 44,5% (IC 95%: 23,8-59,6)²⁷.

En relación a la prevención de las neumonías por cualquier causa, la revisión Cochrane²⁵ mostró una efectividad vacunal del 46% (IC95%: 33-57) en países de baja renta pero fue no concluyente en adultos sanos y con enfermedades crónicas de países de alta renta. Uno de los artículos valorados en la revisión es un ensayo clínico controlado con 691 pacientes sanos de 50 a 85 años y que fueron seguidos 2,5 años que, por su parte, no mostró efectividad significativa (RR: 0,83. IC 95%: 0,58-1,12)²⁸. Otro metaanálisis²⁹ realizado en 2009 encontró escasa evidencia de protección en personas mayores o en adultos con enfermedades crónicas en cuanto a la neumonía neumocócica presumible (RR: 1,04. IC 95%: 0,78-1,38) o a la neumonía de cualquier causa (RR: 0,89. IC 95%: 0,69-1,14). A las mismas conclusiones ha llegado un ensayo clínico, doble ciego, aleatorio y controlado tras un seguimiento activo-pasivo de hasta 6 años de duración en más de 150.000 jóvenes adultos sanos³⁰. En este mismo sentido se han publicado recientemente unos resultados similares en un estudio de casos- controles retrospectivo en población de 65 o más años en el que fue inefectiva la vacuna frente a la neumonía comunitaria tratada hospitalariamente (OR: 1,01. IC 95%: 0,94-1,04)³¹.

No obstante, en un amplio estudio poblacional prospectivo de cohortes³² llevado a cabo en España entre 2008 y 2011, la efectividad frente a neumonías no bacteriémicas en mayores de 60 años llegó al 48% (*hazard ratio*: 0,52. IC 95%: 0,29-0,92), siempre que la vacuna se hubiera recibido en los últimos cinco años, mientras que también recientemente en un ensayo clínico controlado efectuado entre 2006 y 2007³³, y aunque con importantes limitaciones diagnósticas, se constató en residentes de centros geriátricos una efectividad del 63,8% (IC 95%: 32,1-80,7) en los siguientes 26 meses tras recibir la vacuna.

La vacuna VNP23 no sólo es compatible con la antigripal inactivada³⁴ sino que se han publicado resultados de efectos aditivos en cuanto a la reducción de ingresos hospitalarios por gripe y neumonía tras la administración simultánea de ambas^{35,36,37}. Respecto de la compatibilidad con la vacuna atenuada frente al virus herpes zóster, en una revisión del año 2010 se comprobó una disminución de la respuesta inmune humoral frente al virus herpes zoster tras la administración conjunta³⁸, aunque en estudios posteriores realizados *ad hoc* no se han encontrado evidencias de un incremento de la incidencia de zóster en los sujetos que las recibieron simultáneamente³⁹, lo cual es especialmente remarcable cuando existen abundantes evidencias de que la inmunidad mediada por células es necesaria y suficiente para proteger del padecimiento del herpes zóster⁴⁰. En cualquier caso, en las

fichas técnicas de VNP23^{4,5} se explicita que no debe administrarse VNP23 simultáneamente con Zostavax.

La vacuna polisacárida ha mostrado un buen perfil de seguridad tanto como dosis primarias como tras la administración de dosis de recuerdo. Los efectos adversos más frecuentemente detectados fueron locales, del tipo de dolor, eritema, induración, todos ellos más frecuentes significativamente en las revacunaciones. Los sistémicos se ciñeron a mialgias, escalofríos y con menor frecuencia la fiebre¹².

2.2. Vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos (VNC13)

Esta vacuna se comercializó en el año 2010 en la UE. Contiene 2,2 microgramos de los polisacáridos capsulares de los serogrupos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F y 4,4 microgramos del polisacárido 6B, conjugados covalentemente con la proteína transportadora *cross reacting material*, CRM₁₉₇. Inicialmente se comercializó con la indicación de uso para niños pequeños, en 2011 se autorizó para su uso frente a ENI en población de más de 50 años⁴¹, en 2012 para su uso entre los 6 y los 18 años⁴² y en 2013 para los de edades comprendidas entre 19 y 50 años⁴³.

Además de para prevenir ENI, está indicada para la prevención de la neumonía y otitis media aguda desde las 6 semanas hasta los 17 años de edad. Recientemente se ha autorizado la extensión de la indicación frente a la neumonía en mayores de 17 años, incluyendo a los adultos de edad avanzada. La actual ficha técnica recoge que no se ha establecido la necesidad de la revacunación⁸.

A diferencia de VNP23, las vacunas conjugadas generan una respuesta T dependiente que va a superar las desventajas que ofrecía aquella. Esto es, son inmunógenas a partir de las seis semanas de vida induciendo la producción de anticuerpos de alta afinidad por el antígeno, generan memoria inmunológica tras la recepción de dosis de recuerdo por un *priming* del sistema inmune, aunque en las personas mayores, respecto a este efecto, hay datos contradictorios^{11,44,45}, no provocan fenómenos de hiporrespuesta inmunológica o tolerancia inmune tras dosis repetidas y disminuyen la colonización nasofaríngea de la mayoría de los serogrupos vacunales al proporcionar inmunidad en las mucosas. Este último efecto, muy beneficioso al proporcionar protección indirecta o comunitaria, podría ser un factor contribuyente al fenómeno de reemplazo de serotipos al crear un nicho ecológico por cepas no vacunales.

Los títulos de anticuerpos tras la inmunización son significativamente superiores para la mayoría de los serogrupos al compararla con VNP23, tanto los medidos por ELISA como por ensayo opsonofagocítico⁴⁶. Al igual que ocurre con VNP23, los anticuerpos generados tras VNC13 no son de larga duración, ya que los niveles encontrados al mes de la vacunación difícilmente sobrepasan los 12 meses, aunque por contra los detectables tienen mayor capacidad opsonofagocítica^{16,47,48}. Por otra parte los niveles de anticuerpos tras la vacunación se correlacionan inversamente con la edad del vacunado^{11,49}.

En lo relativo al fenómeno de reemplazo de serotipos, hasta ahora solo se ha observado fehacientemente tras el uso infantil con carácter poblacional de la VNC7. Para VNC13 los datos no son concluyentes hasta el momento actual. Mientras que unos no lo han comprobado ni en niños⁵⁰ ni en adultos⁵¹ tras el uso sistemático en la etapa infantil, otros sí han hallado un incremento significativo por serotipos no vacunales en personas de 50 a 64 años⁵², de 16 a ≥ 65 años⁵⁷ y en los menores de dos años^{53,54}. En una publicación reciente referida a un estudio observacional de cohortes en Inglaterra y Gales, la incidencia de ENI por serotipos no vacunales en menores de 5 años aumentó de 2012/13 (1,01/10⁵) a 2013/14 (1,41/10⁵), lo que implicó una mayor incidencia global de ENI en 2013-14 respecto de 2012/13, tanto para los menores de 2 años (12,03/10⁵ en 2013/14 frente a 10,83/10⁵ en 2012/13) y en los de 2 a 4 años (4,08/10⁵ frente a 3,63/10⁵). Por serotipos, los mayores incrementos correspondieron al 12F, al 15A y al 24F⁵⁵.

Como ocurre con otras vacunas capsulares conjugadas, la VNC13 genera protección comunitaria. Datos recientes de un estudio poblacional de cohortes en Dinamarca, donde se introdujo la VNC13 en el

calendario infantil de vacunación en 2011, han mostrado una reducción de la incidencia de ENI para todos los serotipos neumocócicos del 21% (IC 95%: 17-25) en el conjunto de la población entre ese año y 2013⁵⁶. En una zona del sur del Reino Unido un estudio de vigilancia microbiológica ha constatado un descenso significativo de la ENI por serotipos vacunales en todas las edades⁵¹ y en los EEUU, con datos de vigilancia poblacional del *Active Bacterial Core Surveillance*, se han observado también reducciones significativas de ENI en todos los grupos de edad (a los tres años de la introducción y para cinco serotipos exclusivos de VNC13, la reducción ha sido del 93% para los de menos de 5 años y del 58% para los mayores de 65 años)⁵². En este mismo país se ha estimado que, en los tres primeros años tras la introducción de VNC13, probablemente se han evitado 20.000 casos de ENI en adultos y alrededor de 2.900 de fallecimientos⁵². En Francia⁵⁷, con datos de ENI recogidos del Centro de Referencia de Neumococo tras la introducción de la vacuna VNC13 en los esquemas infantiles de vacunación, la proporción de serotipos de VNC13-no VNC7 descendió del 46% al 32% ($p < 10^{-4}$) en personas de 16 a 64 años y del 41% al 32% ($p < 10^{-4}$) en los mayores de 65 años. También en los EEUU el uso sistemático de VNC13 en la infancia ha impactado notablemente en las neumonías⁵⁸. A los dos años de su introducción se observó, mediante el registro de altas hospitalarias de hospitales privados, un descenso en los ingresos por neumonía de cualquier causa en los de 18 a 39 años y por empiema en los de 5 a 17 años. En el estudio anteriormente referido a Inglaterra y Gales, la reducción de ENI por todos los serotipos y en todas las edades disminuyó un 32% entre 2008/10 y 2013/14 (IRR: 0,68 IC95%: 0,64-0,72)⁵⁵.

En relación a la protección comunitaria se especula que a los pocos años de implantada la vacunación sistemática en la infancia y con altas coberturas de inmunización, los efectos indirectos de la vacuna VNC13, por experiencias previas con VNC7⁵⁹, reducirán notablemente en el adulto sano y con factores de riesgo la proporción de ENI por serotipos incluidos en la vacuna y la carga de enfermedad por las neumonías^{56,60,61,62,63}. Aun así, recientemente en los Estados Unidos se ha decidido la inclusión rutinaria de esta vacuna en los mayores de 65 años, sanos y de riesgo, aunque sometida a reevaluación en el año 2018 en función del grado de protección comunitaria que se alcance con la vacunación sistemática en la infancia⁶⁰.

Este efecto indirecto también se ha observado en Navarra, en un estudio de vigilancia poblacional en el que se ha observado que la incidencia de ENI por cualquier serotipo sufrió un descenso significativo en personas de 5 a 64 años y en ≥ 65 años entre 2010 y 2013, mientras que la ENI por serotipos VNC13 descendió significativamente (52%) en el total de la población⁶⁴, y en la Comunidad de Madrid donde entre 2008 y 2013 se redujo también de manera significativa la incidencia de ENI en mayores de 59 años un 26%²⁷. En Galicia, tras el uso sistemático de la vacuna, se ha observado igualmente un descenso en la ENI estimada en 403 los casos evitados en todas las edades en el bienio 2011-2012⁶⁵.

Los datos respecto de la eficacia/efectividad de VNC13 en adultos, personas mayores y personas de riesgo son escasos, ya que la vacuna se autorizó en base a criterios de inmunogenicidad y seguridad y no mediante ensayos clínicos de eficacia. No obstante, recientemente se han publicado datos de eficacia provenientes del proyecto CAPITA (*Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*)⁶⁶. Este estudio es un ensayo clínico controlado con placebo llevado a cabo en Holanda entre 2008 y 2010, en personas ≥ 65 años no institucionalizadas (media de 72 años) con el objetivo primario de establecer la eficacia de VNC13 en la prevención del primer episodio de neumonía comunitaria no bacteriémica causada por serotipos vacunales, y con el objetivo secundario de comprobar la eficacia en la prevención del primer episodio de ENI por serotipos vacunales⁶⁷. Para el diagnóstico por serotipos de la neumonía se recurrió a la detección de un novedoso test de antígenos urinarios de alta sensibilidad y especificidad⁶⁸. Participaron 42.240 sujetos en el grupo en que se administró la vacuna y 42.256 en el placebo durante un periodo de seguimiento de 3,97 años. Mayoritariamente eran inmunocompetentes, aunque buena parte de ellos padecían patologías crónicas. La eficacia vacunal por protocolo para el primer episodio de neumonía comunitaria por serotipos vacunales fue del 45,56% (IC 95%: 21,8-62,4), del 45,0% (IC 95%: 14,2-65,3) para la neumonía no bacteriémica por serotipos incluidos en la vacuna, del 30,56% (IC 95%: 9,75-46,74) para la neumonía neumocócica por serotipos vacunales, no vacunales y no tipables, y del 75% (IC 95%: 41,4-90,7) para el primer episodio

de ENI por serotipos incluidos en la vacuna⁶⁶. La eficacia, especialmente en la prevención de la ENI, fue mayor a medida que era menor la edad del vacunado (84,2% en menores de 75 años versus 50,0% en los de edades comprendidas entre los 75 y 85 años) y por otra parte el efecto protector más prominente frente a los primeros episodios de ENI y de neumonía comunitaria se obtuvo para los serotipos 3, 7F y 19A. Este hecho contrasta con los datos no concluyentes observados en la infancia para el serotipo 3^{69,70}. Respecto a los serotipos causantes de la neumonía comunitaria es importante reseñar que en un estudio prospectivo, de vigilancia activa, llevado a cabo en mayores de 18 años inmunocompetentes ingresados en tres hospitales españoles por neumonía entre 2011 y 2013, el 19,4% de todas las neumonías adquiridas en la comunidad estaban causadas por serotipos incluidos en la VNC13, siendo los más comúnmente implicados el 1, 3, 7F y 19A⁷¹.

Los efectos adversos tras la vacunación en las personas de 50 a 64 años, tanto locales como sistémicos, fueron similares a los de la vacuna VNP23, con dolor local importante aunque menos frecuente con VNC13 respecto a VNP23 y también menos comunes en los grupos más jóvenes⁴⁷. En personas ≥ 65 años solo fueron significativos respecto del placebo, el incremento de reacciones locales de cualquier intensidad y de algias musculares y exantemas como efectos sistémicos⁶⁶. En personas ≥ 70 años y tras una segunda dosis de VNC13 no se encontraron diferencias significativas en la reactogenicidad local o sistémica⁴⁹.

Por último y en relación a la compatibilidad de VNC13 con la antigripal inactivada, se ha comprobado para algunos serotipos una significativamente menor inmunogenicidad opsonofagocítica⁷², pero no por el método ELISA⁷³. Aunque los hallazgos tienen una significación clínica dudosa algunos autores propugnan la coadministración de ambas vacunas en función de las circunstancias clínicas.

2.3 Distribución de serotipos en población adulta con enfermedad invasora según la cobertura de vacunación

Los serotipos contenidos en VNP23 causaban al menos el 85%-90% de los procesos de ENI en niños y en adultos en EEUU antes del uso de las vacunas antineumocócicas conjugadas⁷⁴, mientras que en 2010, en ese mismo país, esta vacuna cubría el 71% de los serotipos en adultos inmunodeprimidos con ENI⁷⁵ (el 50% estaba cubierto por la vacuna de 13 serotipos) y el 72% en los de 6 a 18 años entre 2007 y 2009⁷⁶ (el 49% por la de 13 serotipos, VNC13). En Francia, durante el periodo 2008-2009, los serotipos incluidos en la vacuna VNC13 suponían el 60% y el 61% de los aislamientos de ENI en personas de 16-64 y ≥ 65 años, respectivamente¹⁸. Las diferencias en la distribución de serotipos es más acusada en otros países como Noruega donde en 2013 el porcentaje era de 72% y del 39% para las vacunas polisacáridas simples y conjugadas de 13 serotipos, respectivamente⁵⁷. En una revisión sistemática de artículos científicos referidos a 6 países (Inglaterra, Francia, Portugal, Australia, Nueva Zelanda y los Estados Unidos) tras la inclusión de la VNC7, los diferenciales de coberturas en adultos entre VNP23 y VNC13 oscilaron entre el 17% y el 30%⁷⁷.

En cuanto a la situación española, el estudio ODIN, prospectivo, activo y de vigilancia hospitalaria de ENI en mayores de 18 años y realizado en 9 hospitales terciarios mostró que en el periodo 2010-2013, de un total de 637 muestras, los serotipos incluidos en la vacuna VNC13 (más 6C) fueron los responsables del 55,2% de los episodios⁷⁸, mientras que en 436 aislamientos la cobertura de VNC13 (más 6C) en sujetos inmunocompetentes fue del 63,2% y del 45% en inmunodeprimidos⁷⁹. En un estudio descriptivo de la Comunidad de Madrid, en población ≥ 60 años, el 72,8% de los casos de enfermedad invasora fueron causados por serotipos incluidos en la vacuna VNP23 en 2011 y el 62,0% en 2013⁸⁰. En Castilla y León entre 2007 y 2010 y con 272 aislamientos, los contenidos en la vacuna VNP23 cubrían el 77,2% de los procesos invasores en mayores de 50 años y el 69,1% los de la vacuna VNC13⁸¹. Por otra parte, en Tarragona, en el periodo 2006-2009 y en mayores de 65 años, el 68,8% y el 62,5% de los serotipos invasores estaban incluidos en las vacunas VNP23 y VNC13, respectivamente⁸². En tres hospitales terciarios españoles y en un estudio prospectivo entre 2007 y 2009, con 332 neumococos serotipados, la proporción de aislamientos en ENI en mayores de 65 años incluidos en la

vacuna VNP23 llegó al 73,8% y al 59,3% los de la vacuna VNC135. En un estudio realizado en Navarra⁶⁴ se observó un cambio en el patrón de serotipos causantes de ENI en la población en el periodo 2010-2013 con respecto al periodo 2004-2009. En concreto, se observó una disminución de un 81% en la incidencia de casos de ENI por serotipos incluidos en VNC13 en niños menores de 5 años y de un 52% en personas mayores de 5 años. En el mismo periodo y en las personas de 65 años y más, se observó una disminución del 62% en los serotipos causantes de ENI incluidos en VNC7 y del 35% en los otros 6 serotipos adicionales incluidos en VNC13.

3. Grupos de riesgo de enfermedad neumocócica y vacunación

3.1. Situación actual de recomendaciones de vacunación en CCAA

Luis Urbiztondo Perdices, Eliseo Pastor Villalba, M^a Jesús Rodríguez Recio y Cristina Ruiz Sopeña

Como se ha indicado anteriormente, el CISNS recomienda la vacunación con VNP23 en grupos de riesgo desde el año 2001 y en personas ≥ 65 años desde el año 2004³, aunque algunas CCAA comenzaron a partir del año 2000 a vacunar a los mayores de 60 o 65 años y grupos de riesgo.

Desde que la VNC13 amplió sus indicaciones en la ficha técnica (ver apartado 2), varias CCAA han realizado recomendaciones sobre la utilización de esta vacuna que, en algunos casos, han ido adaptando conforme se ampliaba la información sobre su utilidad e incorporándose nuevas indicaciones de uso en la ficha técnica.

3.1.1. Metodología

Se ha realizado una búsqueda de las recomendaciones sobre vacunación frente a neumococo en el adulto en los portales Web de cada una de las 19 Consejerías de Sanidad de España.

Paralelamente se contactó por correo electrónico con los profesionales responsables de los programas de vacunación de cada una de las CCAA. Se envió la información disponible resumida en las tablas para que verificasen la correspondiente a su CCAA y se les solicitó la referencia a los documentos que contuviesen dicha información en el caso de no encontrarse disponibles en el portal *on line* de la Consejería en cuestión.

3.1.2. Recomendaciones de vacunación con VNP23

En la tabla 2 se recogen las recomendaciones de vacunación con VNP23 en España. Se observa bastante homogeneidad en las CCAA pues se establecieron en el CISNS en 2004³. La principal diferencia en las recomendaciones se observa en la edad de inicio de vacunación sistemática que algunas CCAA establecen en los 60 y otras mantienen la vacunación a las personas de 65 y más años. La edad de vacunación frente a neumococo se establece suele coincidir con la de la vacunación frente a la gripe y tiene por objetivo asegurar una mejor cobertura en ambas vacunas.

El objetivo de la vacunación con VNP23 es la protección de los adultos en los que es más probable contraer la infección neumocócica o en los que la infección es más grave, incluyendo entre las indicaciones más relevantes:

- Personas inmunocompetentes con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones debido a enfermedades crónicas (por ejemplo, cardiovasculares, respiratorias, diabetes mellitus, cirrosis, alcoholismo, etc.), personas inmunocomprometidas (por ejemplo, las infectadas por el VIH, que padecen cáncer, trasplantados, en tratamiento inmunosupresor y quimioterapia, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme, etc.), personas con implante coclear o que van a recibir uno.
- Por su peculiaridad, la asplenia funcional o anatómica se suele incluir en un grupo aparte, aunque en algunas clasificaciones se agrupa en el de personas inmunocomprometidas.
- Finalmente, se recomienda la vacunación de los adultos institucionalizados, o en algunas CCAA a todos los adultos, a partir de cierta edad, en general 65 años.

Tabla 2. Recomendaciones de vacunación con VNP23 en España.

INMUNODEPRIMIDOS
Inmunodeficiencias humorales o celulares, deficiencias del complemento y trastornos de la fagocitosis
Infección por VIH
Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico
Leucemia
Linfoma
Enfermedad de Hodgkin
Mieloma múltiple
Otras neoplasias
Trasplante de órgano sólido
Trasplante de progenitores hematopoyéticos
Tratamiento inmunosupresor *
PERSONAS CON ASPLENIA ANATÓMICA O FUNCIONAL
Anemia de células falciformes
Asplenia adquirida o congénita, disfunción esplénica o esplenectomía
PERSONAS INMUNOCOMPETENTES CON OTRAS PATOLOGÍAS DE BASE
Enfermedad cardiovascular crónica
Enfermedad pulmonar crónica
Diabetes mellitus
Portadores de fístula de LCR
Portadores de implante coclear
Alcoholismo
Hepatopatía crónica o cirrosis hepática
Fumadores [§]
Personas a partir de cierta edad y/o institucionalizadas**
Personas a partir de 60 - 65 años
Personas institucionalizadas a partir de 60 - 65 años
Personas institucionalizadas sin límite de edad

[§] Solamente Castilla-La Mancha y Cataluña

* Incluidos quimioterapia, corticoides sistémicos y radioterapia

** Varía según CCAA. Se recomienda en población general a mayores de 60 años en 5 CCAA (Cantabria, Castilla y León⁸³, Cataluña, Madrid⁸⁴ y Murcia) y a mayores de 65 en 11 CCAA (Andalucía, Canarias, Castilla la Mancha, C. Valenciana, Extremadura, Galicia⁸⁵, Navarra, País Vasco, La Rioja, Ceuta y Melilla). En 3 CCAA (Aragón, Asturias y Baleares) se recomienda a mayores de 65 años institucionalizados.

3.1.3. Recomendaciones de vacunación con VNC13

En la tabla 3 se han esquematizado las recomendaciones de vacunación con VNC13 en algunas CCAA. En el momento de realizar esta revisión (enero de 2015) estas indicaciones están restringidas a los grupos de riesgo con probabilidad más elevada de infección neumocócica grave: pacientes con asplenia e inmunocomprometidas, y en aquellos que existe algún motivo físico o anatómico que puede facilitar la entrada del neumococo (fistulas de líquido cefalorraquídeo e implante coclear). Se debe indicar que algunas condiciones clínicas que no aparecen en algunas recomendaciones pueden estar contempladas implícitamente, por ejemplo, casos de enfermedad inflamatoria intestinal que conlleven disfunción esplénica o los tratamientos con fármacos biológicos que causen distintos tipos de inmunodepresión, como por ejemplo el tratamiento con eculizumab (anticuerpos monoclonales contra el componente C5 del complemento) que equivale a un déficit del sistema complemento.

Tabla 3. Recomendaciones de uso de VNC13 en grupos de riesgo por CCAA.

	Andalucía	Asturias ⁸⁶	Canarias	Cantabria	Castilla y León ⁸⁷	Cataluña ⁸⁸	Extremadura	Galicia ⁸⁹	Illes Balears	La Rioja	Madrid ⁹⁰	Murcia ^{91,92}	Navarra	País Vasco	C. Valenciana ^{93,94}	Otras CCAA Financiación SNS*
Personas de 50 años o más con factores de riesgo	Si						Si							Si		Si
Adultos sin límite de edad con factores de riesgo		Si	Si	Si	Si	Si		Si	Si	Si	Si	Si	Si		Si	
Inmunodeficiencias humorales o celulares, deficiencias del complemento y trastornos de la fagocitosis		Si		Si	Si	Si		Si		Si		Si		Si	Si	
Leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Insuficiencia renal crónica avanzada (1)		Si		Si	Si			Si		Si	Si	Si	Si	Si	Si	
Insuficiencia renal crónica	Si	Si	Si	Si		Si	Si		Si		Si					Si
Síndrome nefrótico	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Infección por VIH	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Trasplante de órgano sólido	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Tratamiento quimioterápico o inmunosupresor (2), (3), (4)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Asplenia (5)		Si		Si	Si	Si		Si		Si	Si	Si	Si	Si	Si	
Receptores de concentrados de factores de la coagulación											Si					
Fístulas de líquido cefalorraquídeo		Si	Si	Si	Si	Si		Si		Si	Si	Si		Si	Si	
Portadores de implante coclear		Si	Si	Si	Si	Si		Si		Si	Si	Si		Si	Si	
Hepatopatía crónica o cirrosis hepática		Si	Si		Si			Si			Si	Si				
Alcoholismo		Si									Si					
Antecedentes de ENI (puede requerir confirmación por PCR o cultivo)		Si	Si		Si			Si			Si	Si		Si		
Personas <18 años incluidas en las recomendaciones		Si		Si	Si	Si		Si		Si	Si	Si			Si	
Personas <18 años con recomendaciones más amplias		Si		Si	No	No		No		Si	Si	No			No	

(1) Castilla y León, Madrid, Murcia y País Vasco incluyen explícitamente hemodiálisis. (2) Cataluña y Valencia incluyen explícitamente neoplasias. (3) Cataluña, Murcia y Valencia incluyen explícitamente los corticoides sistémicos a dosis altas y larga duración y la radioterapia. Castilla y León la radioterapia. (4) C. Valenciana incluye de forma explícita anti-TNF, metrotrexate y otros agentes biológicos. (5) Incluye asplenia congénita o adquirida, drepanocitosis y esplenectomía. Asturias, Galicia y Murcia incluyen disfunción esplénica por enfermedad celíaca. *Resolución de la D. G. de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia de 12 de julio de 2012 (Vigencia septiembre de 2012)

3.2. Recomendaciones recientes de organismos internacionales sobre vacunación frente a neumococo en GR

José Antonio Navarro Alonso, Aurelio Barricarte Gurrea, José M^a Arteagoitia Axpe, Flora Martínez Pecino

Se han revisado las recomendaciones de vacunación frente a neumococo en GR en países de nuestro entorno. Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed y una revisión de las páginas web de los organismos que habitualmente son referente en la evaluación de estrategias de vacunación y elaboración de recomendaciones. Finalmente, se han localizado las recomendaciones realizadas en siete países: EEUU^{17,95,96}, Canadá^{97,98}, Australia⁹⁹, Dinamarca¹⁰⁰, Suiza⁶³, Francia¹⁹ y Reino Unido¹⁰¹. Es posible que algún otro país tenga recomendaciones y no se hayan localizado al no estar referenciadas en inglés o francés.

Se debe tener en cuenta la diferencia que existe en la evaluación de la evidencia científica que realizan los diferentes consejos asesores para elaborar sus recomendaciones. Algunos como la ACIP de EEUU, el NACI de Canadá o el Comité Técnico de Vacunas de Francia evalúan la calidad de la evidencia científica. Los otros países realizan revisiones de la literatura sin una gradación de la evidencia. Aunque todos los países tienen en cuenta los estudios de coste-efectividad y algunos elaboran modelos con información local para tomar decisiones, en el caso por ejemplo, del Consejo Asesor del Reino Unido (JCVI), estos estudios se elaboran considerando previamente el valor de los parámetros y su resultado tienen un peso fundamental para la elaboración de las recomendaciones.

Los comités asesores que evalúan la calidad de la evidencia utilizan adaptaciones de la herramienta GRADE y la trasladan en cada una de las recomendaciones añadiendo la letra correspondiente:

- **A:** Existe una buena evidencia para recomendar la vacunación.
- **B:** Hay una evidencia moderada para recomendar la vacunación.
- **C:** La evidencia existente es contradictoria y no permite hacer una recomendación a favor o en contra de la vacunación, sin embargo, otros factores pueden influir en la toma de decisiones.
- **D:** Hay evidencia moderada para no recomendar la vacunación.
- **E:** Existe una buena evidencia en contra de recomendar la vacunación.
- **F:** No hay pruebas suficientes (en cantidad y/o calidad) para hacer una recomendación, sin embargo, otros factores pueden influir en la toma de decisiones.

Las recomendaciones más recientes establecidas en estos organismos nacionales sobre la utilización de VNP23 y VNC13 en grupos de riesgo y mayores se presentan en las tablas 4 y 5, respectivamente.

Tabla 4. Recomendaciones de utilización de VNP23 en grupos de riesgo y mayores por algunos organismos de países de nuestro entorno.

VNP23 en grupos de riesgo de más de 5 años	EEUU (2010) ⁹⁵	Canadá (2013) ⁹⁸	Australia (2014) ⁹⁹	Dinamarca (2014) ¹⁰⁰	Suiza (2014) ⁶³	Francia (2013) ¹⁹	Reino Unido (2013) ¹⁰¹
Inmunodeprimidos							
Inmunodeficiencias congénitas	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI
Hodgkin, leucemia, linfoma	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI
Mieloma múltiple	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI
Enfermedad renal crónica	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Trasplante de órgano sólido	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI
Trasplante de progenitores	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI
Terapia inmunosupresora	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI
Infección por VIH	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Enfermedad reumatológica inflamatoria autoinmune	-	SI	-	-	NO	-	SI
Hemoglobinopatías	SI	SI	SI	-	NO	SI	SI
Asplenia	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Inmunocompetentes							
Enfermedad respiratoria crónica	SI	SI		SI	NO	SI	SI
Fístulas de LCR	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Implantes cocleares	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Enfermedad hepática crónica	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Enfermedad cardiovascular crónica	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Diabetes mellitus	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Tabaquismo	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO
Alcoholismo	SI	SI	SI	-	NO	SI	NO
Enfermedad neurológica crónica con dificultad en el manejo de secreciones orales	-	SI	-	-	NO	-	SI
Mayores en instituciones cerradas	-	SI	-	-	NO	-	NO
ENI previa	SI	-	-	-	NO	SI	SI
Mayores de 64 años	SI	SI	SI	SI*	NO	NO (C)	SI

* A elegir entre una dosis única de VNP23 o una dosis de VNC13 seguida de otra de VNP23.

Tabla 5. Recomendaciones de utilización de VNC13 en mayores y grupos de riesgo por algunos organismos

VNC13 en grupos de riesgo de más de 5 años	EEUU (2014) ¹⁷	Canadá (2014) ⁹⁷	Australia (2014) ⁹⁹	Dinamarca (2014) ¹⁰⁰	Suiza (2014) ⁶³	Francia (2013) ¹⁹	Reino Unido (2013) ¹⁰¹
Inmunodeprimidos							
Inmunodeficiencias congénitas	SI (A)	SI (B)	SI	SI	SI	SI	SI
Hodgkin, leucemia, linfoma	SI (A)	SI (B)	SI	SI	SI	SI	SI
Mieloma múltiple	SI (A)	SI (B)	SI	SI	SI	SI	SI
Enfermedad renal crónica	SI ¹ (A)	NO	SI ²	SI (no financiado)	SI ³	SI ⁴	NO
Trasplante de órgano sólido	SI (A)	SI (B)	SI	SI	SI	SI	SI
Trasplante de progenitores	SI (A)	SI (A)	SI	SI	SI	SI	SI
Terapia inmunosupresora	SI (A)	SI (B)	SI	SI	SI	SI	SI
Infección por VIH	SI (A)	SI (A)	SI	SI	SI	SI	NO
Enfermedad reumatológica inflamatoria autoinmune	-	SI (A)	-	-	-	SI	NO
Hemoglobinopatías (drepanocitosis homocigota)	SI	SI (B)	SI	-	SI	SI	NO
Asplenia	SI (A)	SI (B)	SI	SI	SI	SI	NO
Inmunocompetentes							
Enfermedad respiratoria crónica	SI ⁵	SI ⁶ (A)	NO ⁷	SI (no financiado) ⁸	SI ⁹	SI ¹⁰ (B)	NO
Fístulas de LCR	SI (A)	SI*	SI	SI	SI	SI (C)	NO
Implantes cocleares	SI (A)	SI*	SI	SI	SI	SI	NO
Enfermedad hepática crónica	NO	SI*	NO	SI (no financiado)	SI ¹¹	SI ¹² (C)	NO
Enfermedad cardiovascular crónica	NO	SI*	NO ¹³	SI (no financiado)	SI ¹⁴	NO (B)	NO
Diabetes mellitus	NO	SI*	NO	SI (no financiado)	SI ¹⁵	SI ¹⁶ (B)	NO
Tabaquismo	NO	NO	-	SI (no financiado)	-	NO (C)	NPO
Alcoholismo	NO	NO	-	-	-	SI ¹⁷ (C)	NO
Enfermedad neurológica crónica con dificultad en el manejo de secreciones orales	NO	NO	-	NO	-	-	NO
Mayores en instituciones cerradas	-	-	-	-	-	-	NO
ENI previa	-	NO	-	NO	SI	-	NO
Mayores de 64 años	SI	NO	NO	NO (C)	-	-	NO

¹ Referido a Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico; ² Referido a la insuficiencia renal crónica y al síndrome nefrótico recurrente; ³ Referida a insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml/minuto (estadios 4 y 5 de la *National Kidney Foundation*) y al síndrome nefrótico; ⁴ Referida a síndrome nefrótico y a insuficiencia renal; ⁵ Referida a asma en tratamiento con esteroides inhalados; ⁶ Para individuos de 2 a 18 años con asma que requirieron atención médica en los últimos 12 meses, independientemente del tipo de tratamiento y de existencia concomitante o no de EPOC. ⁷ Incluye fibrosis quística y asma grave; ⁸ Referido a enfermedad pulmonar obstructiva crónica y a asma bronquial; ⁹ Referida a estadios 3 y 4 de la clasificación GOLD. Además incluye al asma grave en tratamiento con esteroides orales prolongados o frecuentes y a bronquiectasias; ¹⁰ Referida a asma grave en tratamiento continuo; ¹¹ Referida a cirrosis hepática; ¹² Referida a cirrosis por cualquier causa; ¹³ Incluye enfermedad cianótica, insuficiencia cardíaca e hipertensión; ¹⁴ Referido a insuficiencia cardíaca en estadios 3 y 4 de la clasificación NYHA; ¹⁵ Referida a diabetes mal controlada con insuficiencia renal o cardíaca; ¹⁶ No controlada con régimen. ¹⁷ con hepatopatía crónica; *Para los menores de 18 años

Las recomendaciones de vacunación en GR se hacen desde el nacimiento (EEUU), para mayores de 2 años de edad (Reino Unido, Dinamarca, Suiza, Francia y Canadá) o a partir de los 5 años de edad (Australia).

Aunque se observan diferencias en las recomendaciones realizadas en los distintos países revisados, existe bastante homogeneidad en cuanto a los principales grupos de riesgo, en concreto, sobre la utilización de VNC13 en inmunodeficiencias congénitas, leucemia, linfoma y enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedad renal crónica, trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos, terapia inmunosupresora, infección por VIH, hemoglobinopatías y asplenia. En cuanto a hepatopatía crónica solamente existe evidencia de mayor enfermedad neumocócica en enfermos con cirrosis por cualquier causa, particularmente de etiología alcohólica¹⁰².

3.3. Revisión de estudios coste-efectividad

Aurora Limia Sánchez y Soledad Cañellas Lladrés

3.3.1 Material y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática de los estudios económicos publicados en los últimos 5 años sobre la vacunación en adultos y grupos de riesgo con vacunas conjugadas frente a neumococo. Se utilizaron la base de datos de Medline (PubMed) y la biblioteca Cochrane.

- En la base de datos Medline (PubMed), los términos introducidos para la búsqueda han sido “pneumococcal conjugate vaccine adults”, “economics analysis”, “cost-effectiveness”. La revisión se realizó el 23 de diciembre de 2014 y se localizaron un total de 33 artículos, de los que tras la lectura de los resúmenes, se seleccionaron los 11 artículos que realmente realizaban un análisis económico en adultos o grupos de riesgo. El resto se descartaron fundamentalmente por tratarse de estudios en población pediátrica.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda con los términos “pneumococcal conjugate vaccine”, “risk groups”, “cost effectiveness” que no aportó ningún artículo adicional.

Tras la lectura y revisión de los 11 artículos completos se seleccionaron otros 2 artículos de la bibliografía citada que no se habían obtenido en las búsquedas realizadas.

- Los términos utilizados en la búsqueda en la biblioteca Cochrane fueron “pneumococcal conjugate vaccine”, “adults”, “cost-effectiveness”; el tipo de estudio, “Economic evaluations” y la fecha de publicación, “last five years”. Se localizaron 16 artículos. Tras descartar los repetidos con respecto a la búsqueda realizada en PubMed, se seleccionó un estudio adicional.

Finalmente, se seleccionaron y revisaron 14 estudios de coste-efectividad.

3.3.2 Resultados y discusión

En las tablas 6 y 7 se han resumido las características y los principales parámetros considerados en los estudios revisados y en la tabla 8 las estrategias de vacunación analizadas, los principales hallazgos y las conclusiones de estos estudios.

Se han resaltado los estudios realizados de manera específica en grupos de riesgo.

Tabla 6: Características de los estudios de coste-efectividad de vacuna conjugada frente a neumococo en adultos y GR en los últimos 5 años

Estudio (primer autor, año)	País	Financiación	Modelo	Perspectiva del análisis ¹	Población estudio	Horizonte temporal	Tasa descuento
Kuhlmann, 2012 ¹⁰³	Alemania	Pfizer	Markov (simulación de cohorte)	Financiador y social	>18a	Análisis: toda la vida	0%
Rozenbaum, 2010 ¹⁰⁴	Holanda	Wyeth Ph	Árbol de decisión (cohorte)	Social	≥65a	Análisis: toda la vida	Costes 4% Efectos salud 1,5%
Jiang, 2014 ¹⁰⁵	Reino Unido	Sanofi P MSD	Markov (simulación de cohorte)	Financiador (SNS en UK)	≥18a diana vacunación (GR y todos ≥65 a)	Análisis: toda la vida	3,5%
Rozenbaum, 2012 ¹⁰⁶	Inglaterra	Independiente	Árbol de decisión (cohorte)	Financiador (SNS en UK)	≥2a de GR*	Análisis: toda la vida	3,5%
Boccalini, 2013 ¹⁰⁷	Italia	Pfizer	Árbol decisión	Financiador (SNS Italia)	≥65a	5 años	3%
Liguori, 2014 ¹⁰⁸	Italia (Campania)	Independiente (1 autor beca tiempo parcial Pfizer)	Análisis del impacto presupuestario	Financiador (SNS Italia)	≥50a	5 años	3%
Pradas 2013 ¹⁰⁹	España	Pfizer	Dinámico (determinístico)	Financiador (SNS España)	>50a	5 años	Costes: 3%
Ordoñez 2014 ¹¹⁰	Colombia	Pfizer	Markov (simulación 1er orden)	Financiador (Pagador externo)	>50 años	5 años	3%
Smith, 2012 ¹¹¹	EEUU	Independiente (NIH)	Markov (simulación de cohorte)	Social	≥50a	Toda la vida	3%
Smith 2013 ¹¹²	EEUU	Independiente (NIH)	Markov (simulación de cohorte)	Social	≥65 y ≥75 años	Toda la vida	3%
Smith 2013 ¹¹³	EEUU	Independiente (NIH)	Markov (simulación de cohorte)	Social	ID 19-64a	15 años	3%
Weycker 2012 ¹¹⁴	EEUU	Pfizer	Markov (simulación de cohorte)	Financiador y social	≥50a	Toda la vida	3%
Cho 2013 ¹¹⁵	EEUU	Independiente	Cohorte (simulación Monte Carlo)	Social	Subgrupo de ID≥19a (VIH, cáncer hematológico, trasplante órgano sólido, IRT)	Toda la vida	3%
Chen 2014 ¹¹⁶	EEUU	Merck Sharp&Dohme Corporation	Árbol decisión (simulación de cohorte)	Financiador	≥50a	Toda la vida (50 a)	3%

GR: grupos de riesgo; IC: inmunocompetentes; ID: inmunodeprimidos; IRC: insuficiencia renal crónica; IRT: insuficiencia renal terminal; NE: no especificado; NI: no indicado

* Personas GR en Inglaterra: personas ID (HIV, asplenia, disfunción esplénica) e IC con IRC, enf cardíaca, pulmonar y hepática crónicas y diabetes mellitus. NIH: National Institute of Health

Tabla 7: Principales parámetros y fuentes de información utilizados en los estudios de coste-efectividad (caso base) de vacuna conjugada frente a neumococo en adultos y GR

Estudio País	Eficacia/efectividad (fuente)	Cobertura vacunación (fuente)	Inmunidad comunitaria (vac infantil)		Costes directos		Costes indirectos
			Descenso enfermedad	Reemplazo serotipos	Precio vacuna	Otros costes	
Kuhlmann, 2012 ¹⁰³ Alemania	Literatura internacional y suposición basada en VNC7 VNC13 en ENI: 93,9% VNP23 en ENI: 74% En NC ingresada/ no ingresada: VNC13: 26% / 6% VNP23:0% / 0%	Suposición (40% en GR; 25% en personas sin riesgo)	Vigilancia otros países ajustados con datos regionales	NI	VNC13:64,62€; VNP23:28,94€ Administración y copago: 6.95€	Hospitalización, consultas externas, tratamientos.	Absentismo laboral, copago
Rozenbaum, 2010 ¹⁰⁴ Holanda	Suposición: 30-90% Duración EFV vacuna: 5 años	Similar cobertura gripe (83% en GR, 65% en resto)	NI	Escenario con supuesto reemplazo 50% serotipos	VNC13: 50-65€ (administración: valor NE)	Hospitalización y consultas externas, tratamientos.	Absentismo laboral
Jiang, 2014 ¹⁰⁵ Reino Unido	VNP23: literatura internacional. VNC13: misma EFV q VNP23. ENI: 35-74%; NNB: 0-39% Pérdida total de EFV 8 años	Suposición: 100%	Similar a la observada con VNC7 (vigilancia y literatura)	Similar VNC7. (vigilancia y literatura)	VNC13: £49,10; VNP23: £8,32; administración: £6,92	Hospitalización y consultas, según episodio, secuelas post meningitis/año	NI
Rozenbaum, 2012 ¹⁰⁶ Inglaterra	Opinión de expertos (Según ID o IC y edad. Frente a ENI: 43-71%; frente a NNB: 27-46%). Duración EFV vacuna: 9 años	Similar a cobertura gripe (34,5% en 2-16 a; 53,6% en 16-65 a; 72,4% en ≥65 a)	Similar a la observada con VNC7 (Vigilancia)	NI	VNC13: 49,10€; administración:7,51€	Hospitalización, consultas externas	NI
Boccalini, 2013 ¹⁰⁷ Italia	Literatura internacional y suposición basada en VNC7 VNC13: ENI: 94%; NAC: 87,5% VNP23: ENI: 70%; NAC: 0%	VNC13: 60% (similar a cobertura gripe en adultos) VNP23 adicional: 50% (suposición)	NI	NI	VNC13:42,5€; VNP23:16€ Administración: 65-74 años:2€; >74 años:1€	Hospitalización y consultas, y nivel de riesgo.	NI
Liguori, 2014 ¹⁰⁸ Italia (Campania)	Literatura internacional, nacional y suposición basada en VNC7 VNC13 frente a NAC: 87,50%	60% similar a cobertura gripe en adultos en Italia	NI	NI	VNC13: 42,5€	Hospitalización y tratamiento de NAC	NI
Pradas, 2013 ¹⁰⁹ España	Suposición: 58% frente a ENI y no ENI	66%, similar a cobertura gripe 2009-2010.	NI	NI	VNC13: 49,91 €	Costes médicos según hospitalización o consulta y forma de presentación de la enfermedad.	NI
Ordoñez, 2014 ¹¹⁰ Colombia	Literatura internacional (panel de expertos), según edad. VNC13: ENI (70,3-88,9%); NAC hospít (18,7-24,2%);NAC no hospít (4,3-5,6%) VNP23: ENI (42,1-79,2%); NAC hospít y no hospít (0%)	Suposición: 70%	NI	NI	VNC13:\$15,84; VNP23:\$6,6; Administración:\$1	Hospitalización o consulta externa según forma de presentación de la enfermedad y edad.	NI

Tabla 7: (continuación)

Estudio País	Eficacia/efectividad (fuente)	Cobertura vacunación (fuente)	Inmunidad comunitaria (vac infantil)		Costes directos		Costes indirectos
			Descenso enfermedad	Reemplazo serotipos	Precio vacuna	Otros costes	
Smith, 2012 ¹¹¹ EEUU	Panel expertos (Delphi), según edad, riesgo y años vacunación. VNC13: ENI (50a, 45-90%; 65a, 33-85%; ID, 5-50%); NNB (50a, 37-74%; 65a, 25-64%; ID, 4-35%) VNP23: ENI (50a, 0-93%; 65a, 0-80%; ID, 0%); NNB (0%)	Similar a cobertura VNP23: 60,1% según edad; 33,9% en GR	Similar a la observada con VNC7	Similar a la observada con VNC7	VNP23: \$43; VNC13: \$128 (incluye administración)	Costes de ENI y NNB según alta hospitalaria o fallecimiento	NI
Smith, 2013 ¹¹² EEUU	Panel expertos (Delphi)	NE	Similar a la observada con VNC7	NI	VNP23: \$43; VNC13: \$128 (incluye administración)	Costes de ENI y NNB según alta hospitalaria o fallecimiento	NI
Smith, 2013 ¹¹³ EEUU	Panel expertos (Delphi) Según tiempo tras vacunación VNC13: ENI (5-50%); NNB (4-35%) VNP23: ENI (NE); NNB (0%)	33,9%	NI	NI	VNP23: \$43; VNC13: \$128 (incluye administración)	Costes médicos según ENI o NNB y supervivencia al alta	NI
Weycker, 2012 ¹¹⁴ EEUU	Literatura (incl. Delphi), según enfermedad, edad y tiempo desde vacunación. VNC13: ENI (0-90%); NAC hospít (0-25%); NAC no hospít (0-6%) VNP23: ENI (0-83%); NAC hospít y no hospít (0%)	100% y basadas en cob actuales VNP23 (según edad, perfil de riesgo e historia de vacunación)	Similar a VNC7, extrapolada a todos serotipos (vigilancia y literatura)	NI	VNP23: \$49; VNC13: \$108. administración: \$17	Gastos médicos y no médicos	morbilidad, mortalidad, vacunación y laborales
Cho, 2013 ¹¹⁵ EEUU	Literatura y suposiciones, según enf de base. VNC13: ENI (25-75%); NAC (0-13%) VNP23: ENI (8-25%); NAC (0%) EFV desciende a 0% a los 5 a tras vacunación. Revacunación con VNP23 restablece EFV de serotipos comunes.	Similar cobertura VNP23 adultos ID. 16-49 a: 16,7-19,1%; 50-64 a: 34,6-50,7%; ≥65 a: 59,7% Revacunación: 80%	Disminución de 88% ENI por serotipos VNC13	Aumento 21% ENI por serotipos en VNP23 y no en VNC13	Costes máximos reembolsados por Medicare (VNP23: \$55,02; VNC13: \$124,37; administración: \$26,36)	Costes por consulta y hospitalización, tratamientos (específicos para cada grupo)	-
Chen, 2014 ¹¹⁶ EEUU	Literatura (incl. panel de expertos), según nivel de riesgo, enf y edad. VNC13: ENI (58-80%); NNB (6,2-68%); VNP23: ENI (16,1-82,7%); NNB (0-49,5%)	Suposición. Sanos: 12%; IC de GR e ID 50 años: 33,9%; GR ≥65años: 60,1%	NI en caso base (en AS similar a VNC7)	NI en caso base (en AS similar a VNC7)	VNP23: \$57,70 VNC13: \$120,95 Administración: \$15,00	Hospitalización y consultas según nivel de riesgo	NI

EFV: efectividad; ENI: enfermedad neumocócica invasora; GR: grupos de riesgo; IC: inmunocompetentes; ID: inmunodeprimidos; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NE: no especificado; NI: no incluido; NNB: neumonía no bacteriémica; VNC7: vacuna neumocócica conjugada de 7 serotipos; VNC13: vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos; VNP23: vacuna neumocócica de polisacáridos de 23 serotipos.

Tabla 8: Principales intervenciones y resultados en los estudios de coste-efectividad de vacuna conjugada frente a neumococo en adultos y GR

Estudio País	Intervención	Comparador	Parámetros resultado	Umbral CE	Estudio de sensibilidad	Variables más sensibles	Conclusión
Kuhlmann, 2012 ¹⁰³ Alemania	VNC13 en >50a	VNC13 vs estrategia actual con VNP23 ^a VNC13 vs NV	- Por estrategia: costes, casos y mortalidad por ENI y NAC. - AVG, índice beneficio-coste, ICER, ahorro uso VNC13.	NI	Univariante y multivariante (probabilístico). EFV frente a ENI y NAC, frecuencia revacunación, efecto de inmunidad comunitaria.	Precio de la vacuna, EFV sobre hospitalización por NAC y costes de NAC.	Sustituir VNP23 por VNC13 en mayores de 50 años es beneficioso desde el punto de vista económico.
Rozenbaum, 2010 ¹⁰⁴ Holanda	VNC13 en ≥65a o sólo en GR ≥65a	VNC13 vs NV	- Por estrategia: costes, AVGs, AVACs. - ICER (costes/AVG y costes/AVAC).	50.000€/AVAC	EFV, secuelas por meningitis, duración de la protección, efectos indirectos	Eficacia vacuna, precio vacuna, incidencia y tasa de mortalidad por NAC; duración de la protección, tasa de descuento	VNC13 es CE en ≥65 años y en GR ≥65 años. Mejores resultados si la estrategia se aplica sólo en GR ≥65 años.
Jiang, 2014 ¹⁰⁵ Reino Unido	VNP23 en ≥65a y adultos de GR	VNP23 vs VNC13 VNP23 vs NV	- Por estrategia: costes, casos y mortalidad por ENI y NACNB, AVACs. - ICER.	30.000 y 20.000€/AVAC	Determinístico y probabilístico. EFV, duración de la protección, incidencia de ENI	Efectividad de la vacuna frente a ENI y NNB	La vacunación con VNP23 en adultos de GR y ≥65 a es coste-efectiva y más CE que VNC13.
Rozenbaum, 2012 ¹⁰⁶ Inglaterra	VNC13 en GR (añadido a la estrategia vigente con VNP23)	VNC13 vs estrategia actual ^b	- Por estrategia: costes, AVGs, AVACs. - ICER (costes/AVG y costes/AVAC).	30.000€/AVAC	Univariante y probabilístico (simulación Monte Carlo). Precio vacuna, EFV, efectos indirectos, duración de la inmunidad y esperanza de vida de la población.	Efecto de inmunidad comunitaria, eficacia vacuna en NNB, precio vacuna.	Poco probable que añadir la vacunación con VNC13 en GR sea CE. Sería CE si - Cobertura 100% - Vacuna eficaz frente a NNB
Boccalini, 2013 ¹⁰⁷ Italia	VNC13 en ≥ 65 años (3 escenarios vacunación: 65a; 65 y 70 a; 65, 70 y 75a)	VNC13 vs NV; VNC13+VNP23 vs NV	- Por estrategia: casos ENI, hospitalizaciones, muertes, costes, AVGs, AVACs. - ICER (costes/AVG, costes/AVAC).	50.000€/AVAC	Univariante y multivariante. Variables clínicas y epidemiológicas (efecto indirecto), cobertura de vacunación, efectividad VNC13 y costes	Proporción de NAC atribuida a neumococo	Las estrategias de vacunación con VNC13 en adultos son CE en los primeros 5 años de adopción.
Liguori, 2014 ¹⁰⁸ Italia (Campania)	VNC13 en ≥50a (2 estrategias: . GR ^f de 50-79a . GR 50-64a y ≥65a)	VNC13 vs NV	- Por estrategia: costes. - Costes vacunación – costes hospitalización y tratamiento por NAC.	NI	EFV (+-10%)	NI	La introducción de VNC13 en ≥50a supone un ahorro para el sistema sanitario con cualquiera de las 2 estrategias analizadas
Pradas, 2013 ¹⁰⁹ España	VNC13 en cohorte 65 años	NV	Casos evitados, costes, ahorro.	NI	Cobertura de vacunación (60-80%), EFV (40-75%), costes enfermedad y tasa de descuento costes (0-5%).	Poco sensible a cambios de EFV de la vacuna y cobertura de vacunación.	La vacunación con VNC13 en la cohorte de 65 años es una intervención CE y ahorra dinero al SNS a partir del 3º año de su aplicación.
Ordoñez, 2014 ¹¹⁰ Colombia	VNC13 o VNP23 en >50años	VNC13 vs VNP23 VNC13 vs NV	- Por estrategia: costes, casos evitados y mortalidad evitada, AVGs. - ICER (costes/AVG).	7.933 US\$ (PIB per capita en Colombia en 2012)	Univariante y probabilístico (simulación Monte Carlo). EFV, costes y parámetros epidemiológicos	Efectividad clínica de VNC13	La utilización de cualquier vacuna es CE en >50años. VNC13 es la alternativa más CE y supone ahorro para el sistema sanitario.

Tabla 8: (continuación)

Estudio País	Intervención	Comparador	Parámetros resultado	Umbral CE	Estudio de sensibilidad	Variables más sensibles	Conclusión
Smith, 2012 ¹¹¹ EEUU	VNC13, VNP23 en ≥50a (6 estrategias)	NV; VNP23 o VNC13 (≥65a y GR≤65a); VNC13 en 50 +VNP23 en 65a y VNC13 en 50 y 65a ±VNP23 en 75a	- Reducción de casos y mortalidad por ENI y NNB y costes, AVAC. - Incremento costes, ICER (costes/AVAC).	20.000-100.000\$ /AVAC ^d	Univariante y multivariante (simulación probabilística). Efectividad VNC13, inmunidad comunitaria, coste vacunas	EFV de VNC13 en NNB y magnitud del efecto de inmunidad comunitaria de la vacunación en infancia	Sustituir en las recomendaciones actuales con VNP23 por vacunación con VNC13 previene más enfermedad neumocócica y es económicamente más favorable
Smith, 2013 ¹¹² EEUU	VNC13, VNP23 o ambas en cohorte 65 años y cohorte 75 años	VNC13, VNP23, VNC13+VNP23, NV, (15 estrategias en 65 años y 7 en 75 años)	- Reducción de casos y mortalidad por ENI y NNB y costes, AVAC. - ICER (costes/AVAC).	20.000-100.000\$ /AVAC ^d	Univariante y multivariante (simulación probabilística). Efectividad VNC13, hiporrespuesta por vacunación previa, inmunidad comunitaria, frecuencia NNB, coste vacunas	EFV frente a ENI y NNB, coste de VNC13, inmunidad comunitaria	VNC13 puede prevenir más enfermedad neumocócica y ser más favorable económicamente que la estrategia actual con VNP23.
Smith, 2013 ¹¹³ EEUU	VNC13, VNP23 o ambas en ID adultos (19-64a)	VNC13, VNP23, VNC13+VNP23, NV, (6 estrategias)	- Reducción de casos y mortalidad por ENI y NNB, costes, AVAC. - Incremento costes, ICER (costes/AVAC).	100.000\$ /AVAC	Univariante y multivariante (simulación probabilística). EFV, variables clínicas y epidemiológicas, costes de vacuna y relacionados con la enfermedad, efecto de inmunidad comunitaria	Esperanza de vida y EFV (VNC13 frente a NNB y de VNP23 frente a ENI)	1d VNC13 es más CE que 2d de VNP23 en adultos ID, por lo que es más beneficioso que la actual recomendación (ACIP 2012) con VNC13+VNP23, que no es CE para ID (sí es CE en VIH).
Weycker, 2012 ¹¹⁴ EEUU	VNC13 en adultos ≥50 años con o sin revacunación a los 5 ó 10 a	5 estrategias incl.: VNP23 (≥50a) VNP23 (CDC) ^e ; VNC13+VNP23; NV.	- Por estrategia: costes, casos y mortalidad por ENI y NNB. - ICER (costes/AVAC).	NI	Univariante y probabilístico. Riesgo de enfermedad por edad, costes, efectividad vacuna, efecto inmunidad comunitaria de vacunación infantil	EFV VNC13 en ENI y NNB y persistencia de protección.	VNC13 en ≥50a reduciría los costes sanitarios y sociales de la enf y mortalidad por neumococo comparada con la estrategia de CDC con VNP23 (65a y GR) ^e
Cho, 2013 ¹¹⁵ EEUU	Añadir VNC13 a recomendación actual con VNP23 en subgrupo de ID con alta I de enf neumocócica	VNC13+VNP23 vs VNP23	- Reducción de casos y mortalidad por ENI y neumonía y costes hospitalización y tratamientos. - ICER (costes/AVG, costes/AVAC).	NI	Univariante y multivariante. Efectividad VNC13, cobertura, esperanza de vida, tasa revacunación, tasa incidencia ENI	Efectividad de VNC13	Añadir VNC13 a las recomendaciones actuales con VNP23 en subgrupo de ID reduce enfermedad y ahorra costes asociados a enf neumocócica.
Chen, 2014 ¹¹⁶ EEUU	Estrategias ACIP 1997 y 2012 ^e y otras 5 potenciales estrategias a partir de 50 años	VNP23; VNC13+VNP23 según edad (7 estrategias alternativas y NV)	- Por estrategia: costes, casos, hospitalizaciones, secuelas y mortalidad por ENI y NNB, AVACs. - Incremento costes, ICER (costes/AVAC).	\$50.000 - \$100.000 /AVAC	EFV, impacto de inmunidad comunitaria en tasa de incidencia (basada en VNC7), cobertura serotipos por vacunas	EFV de VNP23 frente a NNB; EFV de VNC13 en ENI y NNB; impacto de inmunidad comunitaria	Recomendaciones ACIP-2012 es CE. Incluir VNC13 en ≥65a sería más CE que la estrategia actual

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; **AVG:** años de vida ganados; **CE:** coste-efectividad o coste-efectiva; **EEUU:** Estados Unidos; **EFV:** efectividad; **ENI:** enfermedad neumocócica invasora; **ID:** inmunodeprimidos; **NI:** no incluido; **NV:** no vacunación; **PIB:** producto interior bruto; **ICER:** índice de incremento coste-efectividad; **NNB:** neumonía no bacteriémica; **NAC:** neumonía adquirida en la comunidad; **GR:** grupos de riesgo.

^a estrategia en Alemania (VNC23 en ≥60 años y todos los pacientes >5 años con comorbilidades y con enf que incrementan el riesgo de padecer ENI. Desde 2009, revacunación cada 5 años en personas con ID).

^b estrategia en Inglaterra: VNP23 en GR: personas ID (HIV, asplenia, disfunción esplénica) e IC con IRC, enf cardíaca, pulmonar y hepática crónicas y diabetes mellitus.

^c estrategia VNP23 del CDC (2010): vacunación de ≥65 años y personas 2-64 años pertenecientes a GR (IC con enf base -cardiovascular, DM- e ID).

^d Intervenciones con ICER/AVAC de 20.000\$ son muy favorables , 20.000 - 100.000\$ moderadas y >100.000\$ evidencia débil para ser adoptada

^e estrategia ACIP-2012: vacunación de ≥65 años con VNP23; VNP23 en 50-64 años IC con ciertas enf de base. Revacunación con VNP23 a los 5 años; VNC13 seguido de VNP23 en adultos con ID, asplenia, fistula LCR, implante coclear.

^f GR en Italia: personas con enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión, nefropatías, EPOC y enfermedades cardiovasculares.

3.3.2.a Características generales de los estudios

El 86% de los estudios (12 de 14) han utilizado un modelo estático de árbol de decisión o modelo de Markov. Todos ellos dividen a la población evaluada en subgrupos siguiendo el proceso de infección neumocócica bien de manera colectiva (por cohortes) o bien de manera individual (simulación Monte Carlo, simulación de 1er orden). De los otros dos estudios, uno de ellos publicado en el año 2014¹⁰⁸) es un sencillo análisis de impacto presupuestario que realiza cálculos groseros, sin estratificar a la población. El otro estudio (Pradas, 2013¹⁰⁹), realizado en España, es el único que utiliza un modelo dinámico para estudiar el impacto presupuestario de vacunar a una cohorte. Los modelos estáticos de árbol de decisión y Markov consideran que la fuerza de infección (tasa de infección en susceptibles) es constante durante el periodo analizado, mientras que los modelos dinámicos capturan tanto los efectos directos de reducción en el número de individuos susceptibles y los efectos indirectos asociados con la reducción del número de contactos entre los susceptibles y las personas infectadas.

Siete estudios se han realizado en países de la UE (Alemania¹⁰³, Holanda¹⁰⁴, Reino Unido^{105,106}, Italia^{107,108} y España¹⁰⁹), uno en Colombia¹¹⁰ y seis en EEUU^{111,112,113,114,115,116}. Se observa una gran variabilidad en las características de los estudios, los grupos de población (tabla 5) y en los parámetros introducidos en los modelos (tabla 6), como también se había observado con anterioridad en estudios realizados en la UE con vacunas neumocócicas¹¹⁷. Aunque existen diferencias, la heterogeneidad es menor en los estudios realizados en EEUU, probablemente por existir una guía establecida para la realización y presentación de estudios económicos realizados con vacunas¹¹⁸.

La mayor parte de los estudios están financiados por la industria y solo cinco de los estudios están completamente financiados por otras instituciones (tabla 5).

La perspectiva utilizada en la presentación de los resultados ha sido la del financiador en la mitad de los estudios, en 5 de ellos la perspectiva social y ambas en 2 estudios. Cabe destacar que la perspectiva social en los estudios realizados en la UE se considera cuando se incluyen costes indirectos, mientras que, en general, los estudios realizados en EEUU la consideran cuando se incorporan datos de salud y resultados económicos independientemente de quién obtiene los efectos y quién paga los costes.

En la tabla 5 también se refleja el horizonte temporal del análisis, es decir, el tiempo de estudio de los costes y los beneficios del programa de vacunación, que varía entre 5 años (n=4) y toda la vida (n=8); y la tasa de descuento anual aplicado a los costes y beneficios, que en la mayoría de los estudios (n=10) es del 3%.

Casi todos los estudios, excepto el estudio italiano Liguori, 2014¹⁰⁸ incluyen datos de la incidencia y mortalidad por ENI y enfermedad no invasora (neumonía neumocócica no bacteriémica-NNB-, neumonía hospitalizada o ambulatoria o neumonía en general) y, en general, de los serotipos causantes, basados en la vigilancia nacional o extrapolados de estudios a nivel nacional, regional o local.

Ningún estudio incluye los costes de los efectos adversos generados por la vacunación, alegando algunos autores la baja incidencia de efectos adversos con VNC13, ni tampoco el efecto de la inmunidad comunitaria en adultos que potencialmente podría generarse tras la vacunación en adultos.

El objetivo de estos estudios es medir el impacto económico de diferentes intervenciones en población adulta y/o población de grupos de riesgo comparando distintas estrategias. Todos los estudios incluyen la intervención de vacunar con VNC13 comparando con no vacunar o vacunar con VNP23. En algunos estudios se incluye, además, la estrategia de vacunar con ambas vacunas VNC13 y VNP23 de manera secuencial (tabla 7).

En general, los resultados informan sobre los casos de enfermedad evitados con cada una de las estrategias analizadas, el coste asociado –gasto o ahorro- y el índice de incremento coste-efectividad (ICER) que indica el coste que supone la estrategia por cada año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC). Respecto al umbral de coste-efectividad utilizado algunos estudios fijan el establecido en el país de forma oficial (Reino Unido) o no oficial (Holanda), otros el considerado por los Comités Asesores como más favorables (EEUU, OMS) o un umbral considerado por los autores (tabla 7).

3.3.2.b Población de estudio y estrategias de vacunación

A continuación, se ha estructurado un resumen de los estudios, los resultados y la discusión en función de los grupos de población en los que se aplican diferentes estrategias.

1) Vacunación en adultos y mayores

La mayor parte de los estudios (n=11) se centran fundamentalmente en estudiar el impacto económico de introducir VNC13 en adultos a partir de los 50 años (según se indica en la ficha técnica de la vacuna) o en ≥65 años (en consonancia con recomendaciones ya instauradas en otros países).

Aunque, en general, los países recomiendan la vacunación con VNP23 en mayores y grupos de riesgo, algunos estudios no han considerado esta realidad en el análisis, realizando una evaluación teórica de introducción de VNC13 en población previamente no vacunada. En concreto, dos estudios no incluyen como comparador la estrategia vigente en el país, sino que se centran en comparar una estrategia de vacunación con VNC13 frente a no vacunación^{106,109}.

La mayoría de los estudios que comparan estrategias de vacunación con VNP23 y VNC13 concluyen que la vacunación con VNC13 resulta más ventajosa desde el punto de vista económico^{103,111,112,114}, aunque el estudio realizado en el Reino Unido¹⁰⁵ concluye precisamente lo contrario, que es más ventajoso vacunar con VNP23 que con VNC13. Como también se ha observado en estudios económicos que evalúan diferentes estrategias en la infancia¹¹⁹, la discrepancia se debe fundamentalmente a las suposiciones sobre el valor de los parámetros introducidos en el modelo. En el caso particular de población adulta y mayores, se observan diferencias respecto al valor asignado a la efectividad de las vacunas, tanto frente a la neumonía hospitalizada y no hospitalizada como frente a la neumonía bacteriémica y no bacteriémica (NNB)¹²⁰. La mayor parte de los estudios han considerado que VNP23 es efectiva frente a ENI pero no frente a NNB^{111,112,114}, mientras que los resultados cambian cuando se atribuye cierta efectividad de la VNP23 sobre la NNB^{105,116}.

Además de la efectividad de las vacunas, los resultados son muy sensibles a otras suposiciones, en concreto sobre la proporción de neumonías debidas a neumococo, tanto bacteriémicas como no bacteriémicas, y los costes asociados al precio de la vacuna y a la atención sanitaria extrahospitalaria y de hospitalización y tratamiento.

La falta de evidencia sobre la efectividad de las vacunas (VNP23 en enfermedad no invasora, VNC13 en adultos) y sobre datos económicos y epidemiológicos, hace que los autores recurran a suposiciones que generan una amplia variabilidad en los resultados.

Otro aspecto crítico en la evaluación económica de este tipo de estrategias es la consideración de la inmunidad comunitaria generada por la vacunación sistemática en la infancia. Algunos estudios consideran este efecto en los modelos con suposiciones basadas en los beneficios observados en personas no vacunadas por grupos de edad tras la utilización sistemática de VNC7 (tabla 2). Además algunos de los estudios no lo han considerado en el caso base pero sí en el análisis de sensibilidad (sobre ENI o sobre ENI y NAC)^{104,107}.

Es posible que la inmunidad comunitaria generada por utilización sistemática de VNC13 en la infancia reduzca la utilidad de la vacuna conjugada en adultos y, en este sentido, algunos autores defienden que la protección adicional conferida con VNP23 puede ser importante para prevenir ENI debida a serotipos no cubiertos por VNC13^{106,116,120}.

2) Estudios que consideran la vacunación en GR de cualquier edad

Algunos de los estudios que evalúan la vacunación en adultos han estructurado la población según el riesgo de padecer la enfermedad e incluyen en el análisis la eficiencia de considerar la vacunación en personas que pertenecen a grupos de riesgo, en concreto los estudios de Alemania¹⁰³, el Reino Unido¹⁰⁵ y los de EEUU. Además uno de los estudios de Italia¹⁰⁸ considera de manera global a las personas que se incluyen en grupos de riesgo.

Los resultados observados en estos estudios son diversos, llegando incluso a ser contradictorios. Por ejemplo, mientras que el estudio de Alemania encuentra más ventajoso económicamente vacunar con VNC13, el estudio en el Reino Unido encuentra más ventajoso la estrategia con VNP23. De nuevo, las diferencias entre los estudios se encuentran fundamentalmente en las suposiciones de efectividad consideradas para VNC13 sobre ENI y enfermedad no invasora en adultos y de VNP23 sobre enfermedad no invasora, así como tener o no en cuenta la diferente respuesta inmune y su duración en la población de riesgo.

3) Estudios que consideran la vacunación en inmunodeprimidos (ID)

Tres estudios evalúan de manera específica la utilización de estrategias con VNC13 en población de alto riesgo^{104,113,115}, dos de ellos realizados en EEUU de manera específica en personas ID^{113,115} y uno de ellos en un subgrupo de ID considerados con riesgo muy elevado de ENI (infección VIH, cáncer hematológico, trasplante de órgano sólido, insuficiencia renal terminal)¹¹⁵. Estos estudios consideran de manera particular los grupos de riesgo y tienen en cuenta la peor efectividad de las vacunas sobre estas personas y su duración, así como la menor influencia que la inmunidad comunitaria por vacunación sistemática en la infancia tiene sobre las personas ID^{115,121}.

En los dos estudios de EEUU^{112,114} se observa que los resultados son sensibles a las suposiciones sobre la efectividad de la VNC13, a la duración de la protección y a la esperanza de vida de estos pacientes. En las personas ID la VNP23 tiene una efectividad limitada y algunos expertos dudan incluso de que confieran alguna protección. Aunque todavía no hay suficiente evidencia, algunos autores confían en que VNC13 pueda ser más efectiva en estos grupos de población¹¹³. En estos estudios la conclusión no es uniforme, pero se debe tener en cuenta que la población incluida en ambos estudios es diferente. El estudio de Smith, 2013¹¹³ incluye a todas las personas de riesgo entre 19-64 años de edad y concluye que una dosis de VNC13 es más ventajosa económicamente para ID que la actualmente recomendada por el CDC (VNC13+VNP23). Sin embargo, el estudio de Cho, 2013¹¹⁵, que incluye cuatro grupos de población ID que tienen la mayor incidencia de ENI, concluye que la pauta combinada (VNC13 + VNP23) resulta favorable en estos pacientes.

Por otro lado, el estudio realizado en Inglaterra¹⁰⁶, ha considerado los grupos de riesgo ≥ 2 años de edad y tiene en cuenta la inmunidad comunitaria basada en los beneficios observados de la vacunación infantil sistemática con VNC7. Concluyen que el impacto presupuestario de la vacunación con VNC13 en los GR es muy elevado y no resultaría CE. Por esta razón, los autores consideran que es mejor identificar y vacunar a las personas con riesgo muy alto que vacunar a toda la población incluida en los GR.

3.3.3 Conclusión

En general, se observa una amplia heterogeneidad en los estudios económicos publicados en los últimos 5 años utilizando VNC13 en población adulta y grupos de riesgo de cualquier edad.

Los aspectos clave en los que se basa la variabilidad son la falta de conocimiento, en primer lugar de la efectividad de VNP23 sobre enfermedad neumocócica no invasora y de VNC13 en adultos en ENI y en enfermedad neumocócica no invasora, y en segundo lugar, del efecto que la inmunidad comunitaria generada por la vacunación sistemática en niños sobre los adultos y mayores.

La amplia variabilidad en las suposiciones incluidas conduce a resultados dispares difíciles de comparar y, por lo tanto dificulta también la generalización de los resultados para la toma de decisiones.

3.4. Estimación de población de grupos de riesgo (GR) en España

María de Viarce Torres de Mier, Josefa Masa Calles y Aurelio Barricarte Gurrea

Se han recogido datos publicados por Organismos Nacionales e Internacionales: ONUSIDA¹²², *International Agency for Research on Cancer-Spain-IARC*¹²³, MSSSI^{124,125,126} e Instituto Nacional de Estadística¹²⁷. También se ha solicitado información específica a la Organización Nacional de Trasplantes¹²⁸. Para otros grupos de riesgo no ha sido posible localizar una fuente de datos fiable (asplenia, TMO y fístulas de LCR).

Las estimaciones de población para los diferentes GR proceden de fuentes muy heterogéneas, algunas manejan datos muy precisos, como los Registros Españoles de Trasplantes y otras menos específicas, como la Encuesta Nacional de Salud¹²⁴ (que recoge información acerca de la salud autopercebida en población mayor de 15 años). Las estimaciones de población con EPOC¹²⁹, enfermedad renal crónica¹³⁰, diabetes mellitus¹³¹ o infección por el virus de la hepatitis C¹³² proceden de estudios multicéntricos publicados. Para obtener una aproximación del número de personas con un implante coclear se consultó a una fundación dedicada a la atención a la discapacidad auditiva (Fundación Clave¹³³). En la tabla 9 figuran los datos recopilados, la fuente utilizada en cada apartado y las estimaciones de población para estos grupos de riesgo en España.

Estas estimaciones no contemplan el solapamiento entre grupos de riesgo. Es presumible que muchos candidatos a vacunar pertenezcan a la vez a más de un grupo de riesgo (especialmente entre los mayores de 65 años), por lo que sumar las poblaciones estimadas para establecer el número de candidatos para vacunación con VNC13 sería sobreestimar la población diana. Un ejemplo de comorbilidad son los estudios realizados en el País Vasco sobre población con diabetes mellitus tipo 2 con 24 y más años de edad. Se observó que al diagnóstico, el 39% de los pacientes tenían una o más complicaciones crónicas (14,5% enfermedad cardiovascular, 16,4% nefropatía; 12,2 % neuropatía y 6,7% retinopatía)^{134,135}.

En Inglaterra, a partir de un estudio de la población vacunada con VNP23, se estimó que el 12,7% de la población en el año 2009 tenía uno o más de los factores de riesgo incluidos en las recomendaciones de vacunación frente a neumococo (asplenia, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad cardíaca crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, diabetes mellitus, inmunosupresión, implante coclear y fístula de LCR)¹³⁶. Aplicando este porcentaje del 12,7% a la población española en el año 2014, se estima que aproximadamente 6 millones de personas serían candidatas a vacunarse frente a neumococo.

Para obtener otra aproximación del número de personas en cada GR, se ha realizado una búsqueda de las personas con las patologías de riesgo en los registros electrónicos de atención primaria de salud de Navarra en 2014 con la finalidad de estimar las personas incluidas en los diferentes grupos de riesgo en España. En la tabla 10 se incluyen A) los resultados de esta búsqueda en Navarra y B) la estimación de las personas en cada grupo de riesgo de la población española en el año 2014 aplicando la proporción de personas de Navarra. Se observa que casi el 27% de la población de Navarra tiene uno o más factores de riesgo de infección neumocócica. Aplicando este porcentaje a la población española, alrededor de 12 millones de personas tendrían uno o más factores de riesgo.

Si aplicamos la estimación obtenida en Navarra, el número de personas en España con enfermedad renal crónica, cirrosis, cáncer hematológico, cáncer de órgano sólido e inmunodeficiencia, sería aproximadamente de unos 5 millones.

Tabla 9: Población estimada para cada grupo de riesgo incluido en las recomendaciones de vacunación VNPnC13 en adultos

Grupo de Riesgo	Población estimada	Fuente
Asplenia	-	No se han encontrado datos
Cáncer :		
• Linfoma Hodking	3.644	Eucan del IARC 2012 ¹²³ (casos prevalentes a 5 años)
• Leucemias	11.040	Eucan del IARC 2012 ¹²³ (casos prevalentes a 5 años)
• Linfomas (no Hodking)	16.342	Eucan del IARC 2012 ¹²³ (casos prevalentes a 5 años)
• Mieloma múltiple	5.730	Eucan del IARC 2012 ¹²³ (casos prevalentes a 5 años)
Enfermedades Crónicas:		
• Enfermedad renal crónica (incluye S. nefrótico). Cualquier grado de ERC	3.300.000	EPIRCE study ¹³⁰ (9% de ≥20 años)
• Enfermedad respiratoria crónica (incluye EPOC, asma grave y patología intersticial difusa pulmonar)	2.000.000 ¹²⁴ 2.250.000 ¹²⁸	MSSSI-ENSE 2011 ¹²⁴ (4,9% de la población ≥15 años) EPI-SCAN ¹²⁸ (EPOC:10% entre 40-79 años)
• Enfermedad hepática crónica (incluye cirrosis)	400.000	MSSSI-ENSE 2011 ¹²⁴ (1,1% de la población ≥15 años)
• Hepatitis C	95.000 ¹²⁶ 160.000 ¹³²	MSSSI - Nota de Prensa, 26 de marzo 2015 ¹²⁶ Publicación ¹³²
• Enfermedad cardiovascular crónica (incluye cardiopatía coronaria, ICC y ACV)	1.500.000	MSSSI-ENSE 2011 ¹²⁴ (4% de la población ≥15 años)
Diabetes mellitus en tratamiento con ADO o insulinodependientes	2.900.000	Estudio di@bet.es ¹³¹ (7,8% de mayores de 18 años)
Infección por VIH	105.000 - 112.500	EPP/Spectrum de ONUSIDA ¹²² (casos estimados en 2013)
Trasplante:		
• Trasplante de órgano sólido	40.701	Organización Nacional de Trasplantes (12.179 hepático + 1.572 pulmonar +26.100 de riñón +850 casos de páncreas. Pendientes los trasplantes cardíacos)
• Trasplante de células hematopoyéticas	-	No se han encontrado datos
Implantes cocleares	10.000	Clave: atención a la deficiencia auditiva ¹³³
Fístula LCR	-	No se han encontrado datos
Consumo de tabaco y alcohol:		
• Tabaquismo	10.600.000	MSSSI Indicadores de Salud 2013 ¹²⁵ (27,1% de ≥16 años)
• Abuso del alcohol	670.000	MSSSI-ENSE 2011 ¹²⁴ (1,7% de ≥15 años)
Personas mayores que viven en Instituciones cerradas	270.000	INE ¹²⁷
Población ≥ 65 años	8.440.000	INE ¹²⁷

No se ha encontrado información acerca de la población estimada en España con: enfermedad reumatológica inflamatoria autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedad neurológica crónica que dificulta manejo de secreciones orales, enfermedad de células falciformes u otras hemoglobinopatías, inmunodeficiencias primarias (congénitas, déficit linfocitos B, déficit linfocitos T) ni tratamiento inmunosupresor.

Tabla 10. Población estimada por grupos de edad y grupos de riesgo **A)** en Navarra en el año 2014; **B)** en España, con la población estimada para el año 2014.

A)

	2 a 15 años		16 a 64 años		65 y más años		total > 2 años	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Población de Navarra	92.320	100,00	401.230	100,00	115.105	100,00	608.655	100,00
1 o más FR	16.849,00	18,25	81.392,00	20,29	65.566,00	56,96	163.807,00	26,91
Enf.Res.Crónica	10.969,00	11,88	32.268,00	8,04	15.575,00	13,53	58.812,00	9,66
Enf Cardíaca Crónica	5.203,00	5,64	15.542,00	3,87	23.631,00	20,53	44.376,00	7,29
Cirrosis	48,00	0,05	6.036,00	1,50	3.493,00	3,03	9.577,00	1,57
Diabetes	135,00	0,15	12.518,00	3,12	22.899,00	19,89	35.552,00	5,84
Ca. Hematológico	56,00	0,06	1.022,00	0,25	1.058,00	0,92	2.136,00	0,35
Ca.Sólido	782,00	0,85	21.781,00	5,43	21.709,00	18,86	44.272,00	7,27
Inmunodeficiencia	247,00	0,27	2.622,00	0,65	721,00	0,63	3.590,00	0,59
Enf. Renal Crónica	385,00	0,42	3.022,00	0,75	12.299,00	10,69	15.706,00	2,58

B)

	2-15 años		16-64 años		65 y + años		Total (>2 años)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Población de España	6.188.753	100,00	31.281.943	100,00	8.442.427	100,00	45.913.123	100,00
Pob.con 1 o más FR	1.129.447,42	18,25	6.347.106,23	20,29	4.808.806,42	56,96	12.355.221,40	26,91
Enf. respiratoria crónica	735.223,86	11,88	2.515.068,22	8,04	1.142.260,37	13,53	4.435.207,68	9,66
Enf. cardíaca crónica	349.045,67	5,64	1.210.611,19	3,87	1.733.230,26	20,53	3.347.066,67	7,29
Cirrosis	3.094,38	0,05	469.229,15	1,50	255.805,54	3,03	720.836,03	1,57
Diabetes	9.283,13	0,15	975.996,62	3,12	1.679.198,73	19,89	2.681.326,38	5,84
Ca. Hematológico	3.713,25	0,06	78.204,86	0,25	77.670,33	0,92	160.695,93	0,35
Ca.Sólido	52.604,40	0,85	1.698.609,50	5,43	1.592.241,73	18,86	3.337.884,04	7,27
Inmunodeficiencia	16.709,63	0,27	203.332,63	0,65	53.187,29	0,63	270.887,43	0,59
Enf.renal crónica	25.992,76	0,42	234.614,57	0,75	902.495,45	10,69	1.184.558,57	2,58

Conclusiones

- Las fuentes para estimar la población de grupos de riesgo ofrecen datos heterogéneos.
- La población estimada con diferentes patologías posibles diana de vacunación estaría entre 5 y 12 millones de personas, en función de los GR considerados.
- La población española de mayores de 65 años estimada en 2014 es de 8.440.000 personas.

3.5. Análisis de los factores de riesgo presentes en los casos de ENI notificadas en España

Cristina Ruiz Sopeña

3.5.1.- Introducción

En España, la ENI se ha incluido como una nueva enfermedad de declaración obligatoria (EDO)¹³⁷, de declaración individualizada y envío de información semanal, cuyo protocolo de vigilancia se aprobó conjuntamente con los demás “Protocolos de Vigilancia de las EDO” en el Consejo Interterritorial del SNS del 23 de julio de 2013¹³⁸.

Varias CCAA incluyeron la ENI como EDO en sus sistemas de vigilancia en años anteriores: la Comunidad Valenciana y Castilla y León desde enero de 2007; la Comunidad de Madrid en febrero de 2007; Navarra y Castilla la Mancha en 2008; Andalucía, Aragón y Baleares en 2009; y otras posteriormente. La notificación de la ENI como una EDO incluye la recogida de información a través de la encuesta epidemiológica, que incluye información sobre los factores de riesgo/patologías de base, por lo que muchas CCAA disponen de información sobre la incidencia de la enfermedad y las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio.

3.5.2.- Metodología

Búsqueda de información sobre los factores de riesgo registrados en los casos de ENI notificados en el año 2013 en los portales web de las Consejerías de Sanidad de las 19 CCAA, a través de la revisión de los informes de vigilancia sobre las EDO y en los informes específicos sobre la ENI disponibles para algunas CCAA.

3.5.3.- Resultados

Se ha encontrado información sobre los factores de riesgo presentes en los casos de ENI de 2013 en las comunidades de Andalucía¹³⁹, Baleares¹⁴⁰, Castilla y León¹⁴¹, Madrid¹⁴², y Comunidad Valenciana¹⁴³.

Los principales resultados se muestran en la tabla 11. Además de la edad, la presencia de determinadas condiciones y enfermedades concomitantes subyacentes aumenta el riesgo de ENI y de su letalidad. En los datos revisados, se observa que un porcentaje importante de los casos de ENI (entre 54,3% y 71,4%) presentan al menos un factor de riesgo, siendo los más frecuentes la inmunodeficiencia, patología cardiovascular crónica y respiratoria crónica. Estos factores de riesgo son más frecuentes en los casos de ENI de mayor edad (más de 60 años) y presentan mayor letalidad.

3.5.4.- Conclusión

La información recogida en las CCAA sobre los factores de riesgo no es homogénea, utilizando diferentes clasificaciones y agrupaciones que dificultan la comparación. También se observan diferencias a la hora de calcular su frecuencia.

La inclusión de la ENI como EDO en el año 2014 y la utilización de variables consensuadas en el Protocolo Nacional de Vigilancia permitirán profundizar en el análisis de estos factores de riesgo y su comparación.

Tabla 11.- Principales características de los factores de riesgo presentes en los casos de ENI en España.

	Andalucía 2013	Baleares 2012	Castilla y León 2013	Madrid 2013	C. Valenciana 2013
Nº total casos (Incidencia x 10⁵)	256 (3,03)	67 (6)	100 (3,97)	399 (6,14)	374 (7,3)
Presencia de al menos un FR	54,3% (139/256)	-	71% (71/100)	65,6% (262/399)	71,4% (267/374)
Factores de Riesgo					
Inmunodeficiencia	#52%	13% (9 /67)	52,1%* (37/71)	20,2%** (53/262)	26,6%***
Patología cardíaca		20,8% (14/67)	47,1% (34/71)	18,7% (49/262)	28,1%
Patología respiratoria	#52%		26,7% (19/71)	16% (42/262)	27,8%
Patología hepática		-	4,2% (3/71)	5,7% (15/262)	-
Diabetes	#52%	19,4% (13/67)	16,9% (12/71)	1,6% (10/262)	-
Presencia FR en hombres	-	-	59,1%	71,2%	-
Presencia FR por edad					
Menores de 5 años	-	-	0% (0/4)	24,5% (14/57)	7,6% (2/26)
Mayores de 65 años	-	-	85% (51/60)	80% [§] (160/200)	84% (158/188)
Letalidad en casos ENI con y sin FR			25,3% vs 10,3%	17,5% vs 7,2%	

*Inmunodeficiencia incluye: neoplasias hematológicas o generalizadas, Insuficiencia renal crónica, tratamiento quimioterápico o inmunosupresor, infección por VIH.

**Inmunodeficiencia excluye la patología neoplásica (27 casos) y esplenectomía (5 casos).

***Inmunodeficiencia distinta al VIH.

#Indican que la patología respiratoria crónica, paciente inmunocomprometido y diabetes suma el 52%.

§Mayor de 59 años.

3.6. Personas inmunocompetentes mayores de 64 años y VNC13

Aurelio Barricarte Gurrea, José Antonio Navarro Alonso, Eliseo Pastor Villalba y Aurora Limia Sánchez

En España se estima que actualmente hay una carga de enfermedad por serotipos vacunales de neumococo más elevada en personas mayores de 64 años que en niños menores de 5 años⁶⁴. Con la introducción de la vacunación frente a neumococo en el calendario de vacunación infantil a partir del año 2015 se espera que tenga un impacto importante en la carga de enfermedad neumocócica en toda la población, incluidas las personas de 65 y más años de edad, como se ha observado en otros países^{51,52,55,56,58,57}. Aunque, en general, el impacto de la inmunidad comunitaria comienza a evidenciarse en la población no vacunada a partir de los 2-3 años tras la instauración del programa de vacunación en la infancia, en España ya se está evidenciando como consecuencia de la recomendación privada de vacunación⁶⁴ con una cobertura estimada en torno al 60-70% en menores de 2 años. Con la puesta en marcha del programa de vacunación sistemática se espera alcanzar coberturas muy elevadas y que la repercusión en la disminución de la enfermedad neumocócica en todas las edades aumente, incluyendo a las personas de 65 y más años.

Aunque EEUU recomienda la utilización de VNC13 en personas de 65 y más años y, en España, algunas asociaciones de profesionales sanitarios también lo hacen tras la ampliación de las indicaciones en la ficha técnica de VNC13¹⁴⁴, la mayor parte de los países de nuestro entorno no recomiendan todavía su inclusión en personas de 65 y más años de edad sin factores de riesgo (ver tabla 5). Recientemente, en enero de 2015, el Subgrupo de Neumococo del Comité Asesor de Vacunas del Reino Unido evaluó la

vacunación frente a neumococo en personas de 65 y más años de edad¹⁴⁵. Tras una revisión de la información epidemiológica y estudios en Inglaterra (todavía no publicados) observaron que la carga de enfermedad por serotipos vacunales está disminuyendo en todas las edades, incluyendo las personas mayores de 64 años, debido a inmunidad comunitaria conferida por la vacunación rutinaria en la infancia, por lo que esperan que en la temporada 2015-2016 la enfermedad neumocócica en mayores por serotipos incluidos en VNC13 sea extremadamente baja y que prácticamente habrá desaparecido en los 3 años siguientes. Concluyen que, teniendo en cuenta la evidencia de la disminución de carga de enfermedad por serotipos vacunales de neumococo y el alto coste de la vacunación con VNC13 en todos los grupos de riesgo, no recomiendan en la actualidad la introducción de un programa específico de vacunación para ellos. Además, de momento, recomiendan continuar con el programa de vacunación con VNP23 en personas de 65 o más años y replantear su pertinencia en los próximos 2 ó 3 años en función, básicamente, de la carga de enfermedad por serotipos VNC13 y VNP23-no VNC13.

Aspectos pendientes

- Es necesario reforzar el sistema de vigilancia de enfermedad neumocócica para monitorizar el impacto de la vacunación sistemática en la infancia y en toda la población, incluidos los grupos de riesgo y la población de 65 y más años.
- Todavía no se ha establecido la necesidad de administración de dosis de recuerdo y el intervalo entre las dosis en caso necesario, tanto para personas de GR como en inmunocompetentes.

4. Aspectos éticos en relación a la vacunación frente a neumococo

Luis Urbiztondo Perdices y Aurora Limia Sánchez

Las recomendaciones de vacunación, como cualquier otra propuesta terapéutica, requieren el consentimiento informado del paciente. En el caso de la vacunación frente a neumococo este aspecto tiene una importancia y complejidad especiales, debido a las características de las vacunas y el tipo de respuesta que generan, así como a las diferencias existentes entre las recomendaciones de vacunación oficiales y la recomendación privada que suele ir de la mano con las indicaciones de la vacuna. Los matices que diferencian estos términos se explican escuetamente a continuación:

- Las recomendaciones de vacunación emitidas por las autoridades sanitarias de salud pública son las únicas **recomendaciones oficiales** y se traducen en la administración a los ciudadanos a cargo del Sistema Nacional de Salud y, por tanto, sin suponer un coste para las personas que las reciben. Las recomendaciones oficiales realizadas desde el CISNS se realizan en base a la evaluación de la evidencia científica disponible en el momento y a la situación epidemiológica de la enfermedad que se quiere prevenir por motivos de salud pública.
- El resto de recomendaciones de vacunación fuera de las recomendaciones oficiales, se considera por las autoridades de salud pública como **recomendación privada**, y por lo tanto el coste corre a cargo de las personas que deciden vacunarse. Estas recomendaciones se realizan, en general, con carácter individual en base a la patología que presenta cada persona.
- Las recomendaciones oficiales pueden no coincidir con las **indicaciones de las vacunas** autorizadas por las autoridades regulatorias. Estas indicaciones, que figuran en la ficha técnica de cada vacuna, se establecen en base a una evaluación positiva del balance beneficio/riesgo en los ensayos clínicos concretos que se realizan para la autorización. Las indicaciones, por lo tanto, se establecen en función de las características de las personas incluidas en los ensayos clínicos.

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.

5. Conclusiones

Aurora Limia Sánchez, José Antonio Navarro Alonso, Elena Rego Romero.

- 1 Actualmente se dispone de dos vacunas frente a neumococo para su utilización en adultos y grupos de riesgo: la vacuna de polisacáridos de 23 valencias (VNP23) y la vacuna conjugada de 13 valencias (VNC13).
- 2 En España, el CISNS recomienda la utilización de VNP23 en grupos de riesgo desde el año 2001 y desde el año 2004 en personas ≥ 65 años, si bien algunas CCAA comenzaron a vacunar a grupos de riesgo y mayores de 60 ó 65 años en el año 2000. La revacunación no se recomienda de forma rutinaria, sino solamente a personas con alto riesgo de infección neumocócica grave y vacunadas hace más de 5 años.

Existe evidencia de la efectividad de VNP23 en la prevención de enfermedad neumocócica invasora (ENI). Los datos son discordantes con respecto a su efectividad frente a neumonía neumocócica y neumonía por todas las causas, aunque últimamente se acumulan evidencias de su falta de efectividad.

Se ha observado que la duración de la protección tras la recepción de VNP23 se correlaciona inversamente con la edad del vacunado y con la condición clínica en el momento de la administración.

- 3 En la actualidad, la vacuna VNC13 está indicada para la prevención de ENI, neumonía y otitis media aguda por *S. pneumoniae* entre los 6 meses y los 17 años de edad, y para la prevención de ENI en ≥ 18 años y en personas mayores. Recientemente se ha autorizado la inclusión de la indicación de la prevención de la neumonía comunitaria en ≥ 65 años.

Existen datos concluyentes de la efectividad de VNC13 en la prevención de ENI y de enfermedad neumocócica no invasora en niños, así como en la generación de inmunidad comunitaria en la población tras la inclusión de la vacunación en el calendario de vacunación infantil. Recientemente se han publicado datos de protección frente a ENI y neumonía comunitaria en ≥ 65 años inmunocompetentes.

Se ha observado reemplazo de serotipos en todas las edades tras la utilización sistemática de VNC7 en niños y también se dispone de ciertas evidencias de reemplazo en los niños pequeños y en los de mayor edad tras el uso sistemático de VNC13 en la infancia.

Actualmente se desconoce la duración de la protección de VNC13 en personas sanas y en grupos de riesgo.

En diversos estudios realizados en España en los últimos años se observa que los casos de ENI en mayores están producidos por serotipos incluidos en la VNC13 en el 55-77% de los casos.

- 4 En el momento actual, varias CCAA han incluido la recomendación de vacunación con VNC13 en determinados grupos de riesgo.
- 5 Algunos organismos internacionales que son referente han realizado recomendaciones de utilización de VNC13 en mayores y grupos de riesgo tras haber realizado una evaluación de la evidencia. Dichas recomendaciones son bastante homogéneas.

- 6 En los estudios económicos publicados en los últimos 5 años utilizando VNC13 en población adulta y en grupos de riesgo de cualquier edad, se observa una amplia heterogeneidad. Los aspectos clave en los que se basa la variabilidad son la falta del conocimiento preciso sobre la efectividad de VNP23 en la prevención de la enfermedad neumocócica no invasora y, por otra parte, de VNC13 en la prevención de ENI, de la enfermedad no invasora y del grado de protección comunitaria generada por la vacunación sistemática en niños cuando se realizaron los referidos estudios. La amplia variabilidad en las suposiciones incluidas conduce a resultados dispares difíciles de comparar y, por lo tanto dificulta también la generalización de los resultados para la toma de decisiones.
- 7 Se estima que en España habría entre 5 y 12 millones de personas pertenecientes a los grupos de riesgo potencialmente considerados para vacunación. Además, la población española de mayores de 65 años en 2014 es de 8.440.000 personas.
- 8 Analizando los casos de ENI notificados en el año 2013 en cinco CCAA, se observa que una proporción importante de casos de ENI notificados (54,3-71,4%) presentan al menos un factor de riesgo, siendo los más prevalentes la inmunodeficiencia y la patología cardiovascular y respiratoria crónica. La ENI es más frecuente en personas mayores y presentan mayor letalidad. Se observa que la recogida de factores de riesgo asociados a enfermedad neumocócica no es homogénea en las CCAA.
- 9 Existe sólida evidencia de que la inclusión de VNC13 en el calendario de vacunación infantil conllevará el desarrollo de una inmunidad comunitaria que tendrá efectos protectores indirectos en toda la población, incluyendo los mayores de 64 años. Es necesario reforzar la vigilancia para monitorizar el impacto de la vacunación infantil en la enfermedad neumocócica en toda la población y, particularmente, en personas de 65 y más años.
- 10 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, tanto recomendadas como no recomendadas por motivos de salud pública.

6. Recomendaciones.

6.1. Utilización de las vacunas frente a neumococo en la población de 5 y más años de edad

Para establecer las recomendaciones de vacunación en grupos de riesgo se han tenido en cuenta las revisiones recientes llevadas a cabo en varios países afines al nuestro en base a la evidencia disponible en el momento. En concreto, se han tenido en cuenta las recomendaciones de EEUU (ACIP, 2014), Canadá (Agencia de Salud Pública, 2014), Australia (*Department of Health*, 2014), Dinamarca (*Statens Serum Institute*, 2014), Suiza (*Office Fédéral de la Santé Publique*, 2014), Reino Unido (*Health Protection Agency*, 2014) y Francia (*Haut Conseil de la Santé Publique*, 2013). Se ha dado un mayor peso a las recomendaciones formuladas en base a la calidad de la evidencia, generalmente valorada utilizando la herramienta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) o adaptaciones de la misma. Aunque se observa una cierta heterogeneidad, se observa coincidencia en unos grupos específicos como indicación para administrar VNC13 y/o VNP23.

Como ha quedado expuesto en otras secciones de este documento, la vacuna VNP23 cubre un total de 23 serotipos neumocócicos y se estima que pueda evitar alrededor de un 70% de los casos de ENI en adultos inmunocompetentes, mientras que no se dispone de evidencias de protección frente a la neumonía neumocócica. Por su parte, la vacuna VNC13 aporta una serie de ventajas desde la perspectiva inmunológica con respecto a VNP23, además de haberse publicado recientemente datos que avalan su efectividad frente a la ENI y frente a neumonía comunitaria en personas inmunocompetentes de 65 o más años (ver apartado 2 de este documento).

Hasta ahora se conocen las ventajas desde la perspectiva inmunológica de las pautas secuenciales VNC13 seguidas de VNP23, pero la evidencia es muy limitada en cuanto a lo que esta pauta, teóricamente aditiva, pueda lograr sobre la protección clínica. No obstante, la mayoría de las recomendaciones abogan por el uso secuencial de ambas, comenzando por VNC13.

A continuación se indican las pautas de vacunación recomendadas en las personas de 5 o más años de edad según los diferentes grupos de riesgo, que también se resumen en la tabla 12:

1. Personas con inmunodepresión, en concreto:

- a) *Inmunodeficiencias humorales o celulares, deficiencias del complemento y trastornos de la fagocitosis (excepto enfermedad granulomatosa crónica).*

Pauta secuencial con una dosis de VNC13 en el momento del diagnóstico seguida, al menos 8 semanas más tarde, de una dosis de VNP23.

Se recomienda una última dosis de VNP23 transcurridos cinco años.

- b) *Leucemia, linfoma, mieloma múltiple y enfermedad de Hodgkin.*

Pauta secuencial idealmente antes del inicio de la terapia con una dosis de VNC13 seguida, al menos 8 semanas más tarde, de una dosis de VNP23. En caso de no vacunar antes del inicio, la misma pauta en el momento de la consulta o durante la terapia de mantenimiento.

Se recomienda una última dosis de VNP23 transcurridos cinco años.

- c) *Otras neoplasias.*

Pauta secuencial idealmente antes del inicio de la terapia con una dosis de VNC13 seguida, al menos 8 semanas más tarde, de una dosis de VNP23. En caso de haber iniciado la terapia, la misma pauta en el momento de la consulta o durante la terapia de mantenimiento.

Se recomienda una última dosis de VNP23 transcurridos cinco años.

d) *Infección por VIH.*

Idéntica pauta secuencial que c) en el momento del diagnóstico o en el de la consulta.
Se recomienda una última dosis de VNP23 transcurridos cinco años.

e) *Insuficiencia renal crónica estadios 4 y 5 de la National Kidney Foundation y síndrome nefrótico.*

Idéntica pauta secuencial que c) en el momento del diagnóstico o en el de la consulta.
Se recomienda una última dosis de VNP23 transcurridos cinco años.

f) *Tratamiento inmunosupresor, incluidos aquellos con esteroides a dosis inmunosupresoras o con agentes biológicos.*

Pauta secuencial idealmente antes del inicio de la terapia con una dosis de VNC13 seguida al menos 8 semanas más tarde, de una dosis de VNP23. En caso haber iniciado la terapia, la misma pauta en el momento de la consulta.
Se recomienda una última dosis de VNP23 transcurridos cinco años.

g) *Trasplante de progenitores hematopoyéticos.*

Pauta de tres dosis de VNC13 a partir de los 3-6 meses tras el trasplante y un recuerdo de VNP23 a los 24 meses del mismo.

h) *Trasplante de órgano sólido.*

Pauta secuencial, idealmente antes del inicio de la quimioterapia, con una dosis de VNC13 seguida, al menos 8 semanas más tarde, de una dosis de VNP23. En caso de haber iniciado la quimioterapia, se administrará la vacunación a partir de los seis meses postrasplante.
Se recomienda una dosis de recuerdo con VNP23 transcurridos cinco años.

i) *Asplenia anatómica o funcional, incluida la drepanocitosis homocigota y otras hemoglobinopatías.*

Pauta secuencial con una dosis de VNC13 seguida al menos 8 semanas más tarde de una de VNP23.

En todos los grupos descritos de a) a i), y en el caso de haber recibido con anterioridad una/s dosis de VNP23, se aplicará la misma pauta pero dejando al menos 12 meses de intervalo entre la última dosis de VNP23 y el inicio de la pauta secuencial.

También en todos los grupos anteriores, si han recibido dos dosis de VNP23 antes de los 64 años, recibirán una tercera a partir de los 65 años siempre que hayan transcurrido 5 ó más años desde la dosis anterior.

2. Personas inmunocompetentes con patologías crónicas, en concreto:

- a) Fístulas de líquido cefalorraquídeo
- b) Portadores de implantes cocleares
- c) Antecedentes de padecimiento de ENI confirmada
- d) Cirrosis hepática por cualquier causa

En estos cuatro grupos se administrará una pauta secuencial con una dosis de VNC13 seguida, al menos 8 semanas más tarde, de una de VNP23.

- e) Enfermedad cardiovascular crónica
- f) Enfermedad pulmonar crónica
- g) Diabetes mellitus

- h) Hepatopatía crónica
- i) Alcoholismo

Los pertenecientes a estos cinco grupos recibirán únicamente una dosis de VNP23, idealmente en los momentos iniciales del proceso mórbido, y otra a partir de los 65 años siempre que hayan transcurrido 5 o más años desde la dosis anterior.

3. Personas de 65 o más años sin factores de riesgo añadidos

Recibirán una dosis de VNP23. No precisan con carácter rutinario de dosis de recuerdo.

Tabla 12: Resumen de recomendaciones de vacunación según grupo de riesgo*

Grupos de riesgo	Pauta recomendada	Intervalo entre vacunas
INMUNODEPRIMIDOS		
Inmunodeficiencias humorales o celulares, deficiencias del complemento y trastornos de la fagocitosis	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas
Leucemia, linfoma, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas
Otras neoplasias	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas
Infección por VIH	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas
Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas
Tratamiento inmunosupresor [^]	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	3d VNC13 + VNP23**	24 meses
Trasplante de órgano sólido	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas
Asplenia anatómica o funcional	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas
PERSONAS INMUNOCOMPETENTES CON LAS SIGUIENTES PATOLOGÍAS		
Fístula de líquido cefalorraquídeo	VNC13 + VNP23	Al menos 8 semanas
Portadores de implante coclear	VNC13 + VNP23	Al menos 8 semanas
Antecedentes de ENI confirmada	VNC13 + VNP23	Al menos 8 semanas
Cirrosis hepática	VNC13 + VNP23	Al menos 8 semanas
Enfermedad cardiovascular crónica	VNP23 ^{&}	
Enfermedad pulmonar crónica	VNP23 ^{&}	
Diabetes mellitus	VNP23 ^{&}	
Hepatopatía crónica	VNP23 ^{&}	
Alcoholismo	VNP23 ^{&}	
Personas ≥65 años de edad	VNP23	

* ver detalles en texto. ** revacunación con VNP23 al menos 5 años después. ^ incluye tratamientos con esteroides a dosis inmunosupresoras o con agentes biológicos. & revacunación con VNP23 a partir de los 65 años, siempre que hayan transcurrido más de 5 años desde la dosis anterior.

6.2. Otras recomendaciones

Adicionalmente, se recomienda:

- A. Realizar una revisión de estas recomendaciones:
 - Ante la aparición de nuevas evidencias científicas que así lo aconsejen.
 - A la vista de la protección indirecta que se alcance en España tras la inclusión de la vacunación sistemática con VNC13 en la infancia y su impacto en la evolución de enfermedad neumocócica en mayores de 64 años de edad y los serotipos causantes.
- B. Fortalecer la vigilancia epidemiológica de la enfermedad neumocócica por parte de la Ponencia de Vigilancia Epidemiológica. Se considera necesario conocer la evolución de la enfermedad neumocócica en todas las edades y particularmente en personas de 65 y más años de edad.
- C. Establecer de indicadores de cobertura de la vacunación frente a neumococo en España y por CCAA por parte de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunación.

7. Bibliografía

- ¹ Fedson DS, Nicolas-Spony L, Klemets P, van der Linden M, Marques A et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Exp Rev Vaccines*, 2011; 10(8): 1143-1167.
- ² Circular de la Agencia Española del Medicamento del Ministerio de Sanidad y Consumo (nº 7/2001).
- ³ Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacuna de neumococo. Vacunación en adultos. Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2004, p. 29-33. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf> [consultado 23 febrero 2015].
- ⁴ Ficha técnica de Pneumo23. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62482/FT_62482.pdf [consultado 10 abril 2015].
- ⁵ Ficha técnica de Pnevovax23. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63828/FT_63828.pdf [Consultado 9 de abril de 2015].
- ⁶ Ficha técnica de Prevenar. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000323/WC500041563.pdf [consultado 10 abril 2015].
- ⁷ Ficha técnica de Synflorix. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf [consultado 10 abril 2015].
- ⁸ Ficha técnica de Prevenar 13. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf [Consultado 10 de abril de 2015].
- ⁹ Ardanuy C, Marimón J, Calatayud L, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in older people in Spain (2007-2009): implications for future vaccination strategies. *PLoSOne*, 2012;7(8):e43619.
- ¹⁰ Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu L, Bowman J, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis*, 2012; 205(9): 1408-1416.
- ¹¹ Jackson LA, Gurtman A, van Cleef M, et al. Influence with 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): 3594-3602.
- ¹² Musher D, Manoff S, Liss Ch, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis*, 2010; 201(4): 516-524.
- ¹³ Hammit L, Bulkow L, Singleton R, et al. Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hyporesponsiveness. *Vaccine* 2011; 29(12): 2287-2295.
- ¹⁴ O'Brian K, Hochman M, Goldblat D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness a issue? *Lancet Infect Dis*, 2007; 7(9): 597-606.
- ¹⁵ Caya CA, Boikos C, Desai Sh, et al. Dosing regimen of the 23 valent pneumococcal vaccination: A systematic review. *Vaccine*, 2015; 33(11): 1302-12.
- ¹⁶ de Roux A, Schmole-Toma B, Siber G, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008;46:1015-1023.
- ¹⁷ Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, 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*, 2014; 63(37): 822-825. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6337.pdf> [consultado el 10 abril 2015].
- ¹⁸ Lepoutre A, Varon E, Georges S, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine* 2014;33:359-366.
- ¹⁹ Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relative aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. 25 avril 2013. Disponible en: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=355> [consultado 10 abril 2015].
- ²⁰ Greenberg R, Gurtman A, Frenck R, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal-vaccine naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine*, 2014; 32(20): 2364-2374.

- ²¹ Statens Serum Institut. Recommendation of pneumococcal vaccination outside the childhood vaccination programme. EPI-NEWS 2014:40. Disponible en: <http://ssi.dedicated.cohaesio.net/English/News/EPI-NEWS/2014/No%2040%20-%202014.aspx> [consultado 1 abril 2015].
- ²² Musher D, Manoff S, McFetridge R, et al. Antibody persistence 10 years after 1st and 2nd doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of 2nd and 3rd doses in older adults. *Human Vaccines*, 2011; 7(9): 919-28.
- ²³ Akamatsu T, Inui N, Kusagaya H, et al. Evaluation of antibody levels over 3 years after 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with pulmonary diseases receiving steroids and immunosuppressive agents. *Clin Biochem*, 2015; 48(3): 125-9.
- ²⁴ Romero-Steiner S, Musher D, Cetron M, et al. Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin Infect Dis*, 1999; 29: 281-288.
- ²⁵ Moberley S, Holden J, Tatham D, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Sys Rev* 2013; 1:CD000422.
- ²⁶ Andrews N, Waight P, George P, et al. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012; 30(48): 6802-6808.
- ²⁷ Gutiérrez Rodríguez MA, Ordobás Gavín MA, García-Comas L, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008–2011. *Euro Surv* 2014; 19 (40). Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V19N40/art20922.pdf> [Consultado 14 de abril de 2015].
- ²⁸ Örtqvist A, Hedlund J, Burman L, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998;351(9100):399-403.
- ²⁹ Huss A, Scott P, Stuck A, et al. Efficacy of pneumococcal vaccinations in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(10): 48-58.
- ³⁰ Russell K, Baker C, Hansen Ch, 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): 1182-1187.
- ³¹ Leventer-Roberts M, Feldman B, Brufman I, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital-treated pneumonia among people aged ≥65: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2015; 60(10): 1472-1480.
- ³² Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, Rodríguez-Blanco T, 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): 909-917.
- ³³ Maruyama T, Taguchi O, Niederman M, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomized and placebo controlled trial. *Br Med J* 2010; 340: c1004.
- ³⁴ Fletcher T, Tunnicliffe W, Hammond K, et al. Simultaneous immunisation with influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic respiratory disease. *Br Med J* 1997; 314(7095):1663-1665.
- ³⁵ Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, et al. Additive preventative effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Resp J* 2004; 23: 363-368. Disponible en: <http://www.ersj.org.uk/content/23/3/363.full.pdf> [Consultado 10 de abril de 2015].
- ³⁶ Sumitami M, Tochino Y, Kamimori T, et al. Additive inoculation of influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to prevent lower respiratory tract infections in chronic respiratory disease patients. *Intern Med* 2008; 47(13):1189-1197.
- ³⁷ Mahamat A, Daurès J, Wazières B. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in the elderly. *Human Vaccine Immunother* 2013; 9(1): 1-8.
- ³⁸ MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M, et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults ≥60 years old. *Hum Vaccine* 2010; 6(11): 894-902

- ³⁹ Tseng H, Smith N, Sy L, Jacobsen S. Evaluation of the incidence of herpes zoster after concomitant administration of zoster vaccine and polysaccharide pneumococcal vaccine. *Vaccine* 2011; 29(20):3628-3632.
- ⁴⁰ Oxman M, Gershon A, Poland G. Zoster vaccine recommendations: The importance of using clinically valid correlate of protection. *Vaccine* 2011; 29: 3625-3627.
- ⁴¹ European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/763049/2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001104/WC500112838.pdf [Consultado 10 de abril de 2015].
- ⁴² European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/717080/2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001104/WC500134840.pdf [Consultado 10 de abril de 2015].
- ⁴³ European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/327906/2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001104/WC500143813.pdf [Consultado 10 de abril de 2015].
- ⁴⁴ Goldblatt D, Southern J, Andrews N, et al. The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-polysaccharide vaccine in adults aged 50-80 years. *Clin Infect Dis* 2009; 49(9): 1318-1325.
- ⁴⁵ Baxendale H, Johnson M, Keating Sh, et al. Circulating pneumococcal specific plasma and memory B cells in the elderly two years after pneumococcal conjugate versus polysaccharide vaccination. *Vaccine* 2010; 28(42): 6915-6922.
- ⁴⁶ Namkoong H, Funatsu Y, Oishi 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): 327-332.
- ⁴⁷ Jackson L, Neuzil K, Nahm M, et al. Immunogenicity of varying dosages of 7-valent pneumococcal polysaccharide-protein conjugate in seniors previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2007; 25(20):4029-4037.
- ⁴⁸ Jackson L, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013; 31(35): 3577-3584.
- ⁴⁹ Jackson L, Gurtman A, Rice K, 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): 3585-3593.
- ⁵⁰ Picazo J, Ruíz-Contreras J, Casado-Flores J, et al. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age-and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20(10): 1524-1530.
- ⁵¹ Moore C, Paul J, Foster D, et al. Reduction of invasive pneumococcal disease 3 years after the introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the Oxfordshire Region of England. *J Infect Dis* 2014; 210(7): 1001-1011.
- ⁵² Moore M, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(3): 301-309.
- ⁵³ Statens Serum Institut. Invasive pneumococcal disease and PCV coverage 2013. *EPI-NEWS* 2014:45. Disponible en: <http://ssi.dedicated.cohaesio.net/English/News/EPI-NEWS/2014/No%2045%20-%202014.aspx> [Consultado 10 de abril de 2015].
- ⁵⁴ Weiss S, Falkenhorst G, van der Linden M, et al. Impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012. *Euro Surveill*, 2015;20(10):pii=21057.
- ⁵⁵ Waight P, Andrews N, Ladhani S, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(5):535-543.
- ⁵⁶ Harboe Z, Dalby T, Weinberger D, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* 2014; 59(8):1066-1073.

- ⁵⁷ Steens A, Verstrheim D, Aaberge I, et al. A review of the evidence to inform pneumococcal vaccine recommendations for risk groups aged 2 years and older. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 2471-2482.
- ⁵⁸ Simonsen L, Taylor R, Schuck-Paim C, et al. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction on the USA: a time series analysis. *Lancet Resp Med* 2014; 2(5): 387-394.
- ⁵⁹ Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease-United States, 1998-2003. *MMWR* 2005; 54: 893-897.
- ⁶⁰ Pilishvili T. Considerations for pneumococcal 13-valent conjugate and 23-valent polysaccharide vaccine use among adults. Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices. August 2014. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2014-08/PCV13-Pilishvili-02.pdf> [consultado 10 abril 2015].
- ⁶¹ Joint Committee on Vaccines and Immunization. JCVI statement on the wider use of pneumococcal conjugate vaccines in the UK. July 2013. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224765/JCVI_statement_on_pneumococcal_vaccination_for_clinical_risk_groups_Final.pdf [Consultado el 11 abril 2015].
- ⁶² Trück J, Lazarus R, Jonsdottir I, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy and routine use of conjugate vaccines in infants: there is no need for a vaccine program in older adults at present. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1577-1579.
- ⁶³ Office Fédéral de la Santé Publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Vaccinations contre les pneumocoques: recommandations visant à prévenir les maladies invasives à pneumocoques chez les groups à risque. *Bulletin OFSP* 2014; N 8: 129-141.
- ⁶⁴ Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine* 2014; 32(22): 2553-2562.
- ⁶⁵ Xunta de Galicia. La vacunación infantil con vacuna conjugada trecevalente: Dos años de estudio piloto. *Boletín Epidemiológico de Galicia* 2013; vol. XXV, nº 3:1-15. Disponible en: http://www.sergas.es/gal/documentacionTecnica/docs/SaudePublica/begs/BEG_XXV-3.pdf [Consultado 13 abril 2015].
- ⁶⁶ Bonten M, Huijts S.M, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114-1125.
- ⁶⁷ Hak E, Grobbee D, Sanders E, et al. Rational and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Ned J Med* 2008; 66(9): 378-383.
- ⁶⁸ Huijts S, Pride M, Vos J, et al. Diagnostic accuracy of a serotype-specific antigen test in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2013; 42(5): 1283-1290.
- ⁶⁹ Moore M. Update on effectiveness and impact of PCV13 use among U.S. children. Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices. February 2014. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-2014-02.pdf> [Consultado el 11 abril 2015].
- ⁷⁰ Andrews N, Waight P, Bulbidge P, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(9): 839-846.
- ⁷¹ Menéndez R, Torres A, España P, et al. Pneumococcal serotypes causing community-acquired pneumonia among hospitalized adults in Spain using a new urinary antigen detection (UAD) test. The CAPA study. Presentado en el European Respiratory Society International Congress 2014. Munich, Germany, 6-10 September 2014. Disponible en: http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P1810# [Consultado el 11 abril 2015].
- ⁷² Frenck R, Gurtman A, Rubino J, et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19(8): 1296-1303.
- ⁷³ Schwartz T, Flamaing J, Rümke H, et al. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults ≥65 years. *Vaccine* 2011; 29(32): 5195-5202.

- ⁷⁴ Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 1997; 46; RR-8. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047135.htm> [Consultado el 11 abril 2015].
- ⁷⁵ Dooling K. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine use in adults with immunocompromising conditions. Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices. June 2012. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-jun12.pdf> [Consultado el 11 abril 2015].
- ⁷⁶ Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6–18 years with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2013; 62: 521-524. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6225a3.htm> [Consultado el 11 abril 2015].
- ⁷⁷ Grabenstein J, Weber D. Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries, influenced by pediatric pneumococcal vaccination uptake. Clin Infect Dis 2014; 58(6): 854-864.
- ⁷⁸ Fenoll A, Cercenado E, Ardanuy C, et al. Distribution of serotypes causing invasive pneumococcal disease in adults in 2010-2013 in Spain. Presentado en el 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona, Spain. 10-13 May 2014.
- ⁷⁹ Rodríguez-Crúixems M, Pallarés R, Torres A, et al. Clinical presentations, outcome and serotypes causing invasive pneumococcal disease in immunocompromised vs. immunocompetent adults in a multicenter clinical surveillance in Spain (2010-2012). The ODIN Study. Presentado en el 23th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Berlin, Germany. 27-30 April 2013.
- ⁸⁰ Servicio de Epidemiología. Salud Madrid. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. EDO 2013. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2014; 20: 3. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DMarzo2014.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352857666992&ssbinary=true> [Consultado el 11 abril 2015].
- ⁸¹ Ruiz-Sopeña C, Fernández Arribas S, Marcos Rodríguez H, Pérez Rubio A. Enfermedad neumocócica invasora en adultos mayores de 50 años en Castilla-León. Años 2007-2010. Congreso SEE-SESPAS. Madrid 6-8 de Octubre 2011. Disponible en: <http://www.google.es/url?url=http://gacetasanitaria.elsevier.es/es/pdf/X021391111282832/S300/&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=vnMrVcvBL8isPfnIgbgI&ved=0CBYQFjAA&sig2=Dt15Yo3u7IS2SSrIzFerdw&usg=AFQjCNG6WAitV8nDggoN0tLWIkcsdiBp-g> [Consultado 13 abril 2015].
- ⁸² Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Gómez-Bertomeu F, et al. Invasive pneumococcal disease in Catalanian elderly people, 2002-2009: Serotype coverage for different anti-pneumococcal vaccine formulations at the beginning of the new conjugate vaccines era. Vaccine 2011; 29(43): 7430-7434.
- ⁸³ Utilización de la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente en personas pertenecientes a grupos de riesgo. Castilla y León, campaña de gripe y neumococo 2014. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/vacunacion-gripe-neumococo-temporada-2014-2015> [consultado 16 febrero 2015].
- ⁸⁴ Calendario de vacunación para adultos. Comunidad de Madrid, 2013. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DTriptico_calendario_vacunaci%C3%B3n_adultos_2013.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352817938257&ssbinary=true [consultado 16 febrero 2015].
- ⁸⁵ Campaña de vacunación antigripal 2014. Xunta de Galicia. Disponible en: http://www.sergas.es/gal/DocumentacionTecnica/docs/SaudePublica/gripe/Instruccion_campana_gripe_2014_gal.pdf [consultado 16 febrero 2015].
- ⁸⁶ Calendario de Vacunaciones del Adulto y vacunación en situaciones especiales. Asturias 2014. Disponible en: http://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/AS_Prevenccion/Vacunaciones%202014/Guia_indicaciones_Calendario_Adultos_2014.pdf [consultado 16 febrero 2015].
- ⁸⁷ Utilización de la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente en personas pertenecientes a grupos de riesgo en Castilla y León. Junio 2014. Disponible en:

<http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/vacunacion-frente-neumococo-personas-pertencientes-grupos-> [consultado 16 febrero 2015].

⁸⁸ Prevenció de la malaltia pneumocòccica en els adults i en els infants a partir dels 5 anys a Catalunya. Programa de vacunacions Agència de Salut Pública de Catalunya. Enero 2014. Disponible en: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vacunacions/documents/arxiu/prevencio_neumo_catalunya_adults.pdf [consultado 16 febrero 2015].

⁸⁹ Utilización de la vacuna antineumocócica conjugada trecevalente en personas pertenecientes a grupos de riesgo. Instrucción 6/2014. Xunta de Galicia, Julio 2014. Disponible en: http://www.sergas.es/gal/DocumentacionTecnica/docs/SaudePublica/vacunas/PNEUMO_conjugada_adultos_firmada.pdf [consultado 16 febrero 2015].

⁹⁰ Calendario de vacunación para adultos. Instrucción sobre vacunación frente al neumococo en la Comunidad de Madrid. Marzo 2014. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142425051886&language=es&pageid=1159289987028&pagename=PortalSalud%2FPTSA_Generico_FA%2FPTSA_pintarGenerico&vest=1159289987028 [consultado 16 febrero 2015].

⁹¹ Indicaciones de vacunación frente a neumococo con vacuna conjugada en niños de 2 a 71 meses de edad. Región de Murcia. Junio 2010. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/184865-indicacionesprevenir2010.pdf> [consultado 16 febrero 2015].

⁹² Vacuna antineumocócica conjugada en personas de 6 o más años. Indicaciones de dispensación gratuita. Región de Murcia. Febrero 2014. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/302233-sujetos.pdf> [consultado 16 febrero 2015].

⁹³ Información sobre la vacunación del Neumococo Conjugado Tridecavalente en niños. Generalitat Valenciana. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/sscc/progSalud.jsp?CodProg=PS92&Pag=punto.jsp?CodPunto=3511&Opcion=SANMS12101&MenuSup=SANMS121&Nivel=2&Seccion=SANPS1210106#faq_8 [consultado 16 febrero 2015].

⁹⁴ Instrucción sobre la utilización de vacuna antineumocócica trecevalente en personas de 18 o más años pertenecientes a grupos de riesgo. Generalitat Valenciana, noviembre 2013. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/instruccionesdevacunacion_18anyos_11nov_2013.pdf [consultado 16 febrero 2015].

⁹⁵ Nuorti JP, Whitney CG. ACIP (Centers for Disease Control and Prevention). Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR 2010; 59: 1102-1106). Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm5934.pdf> [Consultado 14 abril 2015].

⁹⁶ Strikas RA, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), ACIP Child/Adolescent Immunization Work Group. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years — United States, 2015. MMWR 2015; 64(4): 93-94. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6404.pdf> Consultado 11 abril 2015].

⁹⁷ National Advisory Committee on Immunization (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS): Statement on the use of conjugate pneumococcal vaccine-13 valent in adults (Pneu-C-13). CCDR 2013; 39:1-52. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/13vol39/acs-dcc-5/assets/pdf/13vol39-acs-dcc5-eng.pdf> [Consultado 1 abril 2015].

⁹⁸ Public Health Agency of Canada. Part 3-Vaccination of specific populations. Canadian Immunization Guide, 2014. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-eng.php> [Consultado 11 abril 2015].

⁹⁹ The Australian Immunisation Handbook 10th Edition 2013 (updated January 2014). Australian Government Department of Health. Part 4-13 Vaccine-preventable disease. Pneumococcal disease. <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/handbook10-4-13> [consultado 10 abril 2015].

¹⁰⁰ Programa de vacunación frente a neumococo además de la vacunación sistemática infantil en Dinamarca. 2014. Statens Serum Institut. Disponible en: <http://www.ssi.dk/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Vaccination/Risikogrupper/Pneumokokvaccination%20uden%20for%20brnevaccinationsprogrammet%20i%20Danmark%20v13.ashx> [consultado el 9 abril 2015].

- ¹⁰¹ Immunisation against infectious disease. Pneumococcal: The green book, UK chapter 25. December 2013. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/263318/Green-Book-Chapter-25-v5_2.pdf [consultado el 10 abril 2015].
- ¹⁰² Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis*, 2005. 192: 377-386.
- ¹⁰³ Kuhlmann A, Theidel U, Pletz MW, et al. Potential cost-effectiveness and benefit-cost pneumococcal vaccination in Germany. *Health Econ Rev* 2012; 2(1): 4.
- ¹⁰⁴ Rozenbaum MH, Hak E, van der Werf TS, et al. Results of a cohort model analysis of the cost-effectiveness of routine immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine of those aged $\geq$ 65 years in the Netherlands. *Clin Ther* 2010; 32(8): 1517-32.
- ¹⁰⁵ Jiang Y, Gauthier A, Keeping S, et al. Cost-effectiveness of vaccinating the elderly and at-risk adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the UK. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014; 14(6): 913-927.
- ¹⁰⁶ Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, et al. Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis. *BMJ* 2012 Oct 26;345:e6879. doi: 10.1136/bmj.e6879.
- ¹⁰⁷ Boccacini S, Bechini A, Levi M, et al. Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9(3):699-706.
- ¹⁰⁸ Liguori G, Parlato A, Zamparelli AS, et al. Adult immunization with 13-valent pneumococcal vaccine in Campania region, South Italy: an economic evaluation 2014; 10(2): 492-7.
- ¹⁰⁹ Pradas R, Gil de Miguel A, Álvaro A, 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.
- ¹¹⁰ Ordóñez JE, Orozco JJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine 13-valent in older adults in Colombia. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 172.
- ¹¹¹ 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): 804-812.
- ¹¹² Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, et al. Modeling of cost effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination strategies in U.S. Older adults. *Am J Prev Med* 2013; 44(4): 373-381.
- ¹¹³ Smith KJ, Nowalk MP, Raymund M, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in immunocompromised adults. *Vaccine* 2013; 31(37):3950-6.
- ¹¹⁴ Weycker D, Sato R, Strutton D, et al. Public health and economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged $\geq$ 50 years. *Vaccine* 2012; 30(36):5437-44.
- ¹¹⁵ Cho BH, Stoecker C, Link-Gelles R et al. 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.
- ¹¹⁶ Chen J, O'Brien MA, Keri Yang H et al. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccines for Adults in the United States. *Adv Ther* 2014; 31: 392-409.
- ¹¹⁷ van de Vooren K, Duranti S, Curto A et al. Cost Effectiveness of the New Pneumococcal Vaccines: A Systematic Review of European Studies. *PharmacoEconomics* 2014; 32: 29-45.
- ¹¹⁸ Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Guidance for Health Economics Studies 2008. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/committee/guidance/economic-studies.html> [consultado 19 febrero 2015].
- ¹¹⁹ Farkouh RA, Klok RM, Postma MJ, et al. Cost-effectiveness models of pneumococcal conjugate vaccines: variability and impact of modeling assumptions. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11(10): 1235-47.
- ¹²⁰ Smith KJ. Determining the cost-effectiveness of adult pneumococcal vaccination strategies. *Expert Rev. Pharmacoecon Outcomes Res* 2014; 14(1): 1-4.
- ¹²¹ Cohen AL, Harrison LH, Farley MM, et al. Prevention of invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults in the era of childhood pneumococcal immunization. *AIDS* 2010; 24(14): 2253-62.
- ¹²² EPP/Spectrum de ONUSIDA. September 2014. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf [consultado el 10 abril 2015].

- ¹²³ International Agency for Research on Cancer-Spain-IARC. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Country.aspx?ISOCountryCd=724> [consultado el 10 abril 2015].
- ¹²⁴ Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE 2011/12). Elaborada por el MSSSI en colaboración con el INE. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm> [consultado el 10 abril 2015].
- ¹²⁵ Indicadores de Salud 2013. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. MSSSI. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Indicadores2013.pdf> [consultado el 10 abril 2015].
- ¹²⁶ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Nota de Prensa, 26 de marzo de 2015. Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3616> [consultado el 11 abril 2015].
- 127 Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: <http://www.ine.es/> [consultado el 10 abril 2015].
- ¹²⁸ Organización Nacional de Trasplantes. Disponible en: <http://www.ont.es/Paginas/Home.aspx> [consultado el 10 abril 2015].
- ¹²⁹ Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. Arch Bronconeumol 2009; 45(1): 41-7.
- ¹³⁰ Otero A, de Francisco A, Gayoso P, et al. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. Nefrología 2010; 30(1): 78-86.
- ¹³¹ Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalencia de la diabetes mellitus y de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en España: estudio di@bet.es. Diabetología 2012; 55: 88-93.
- ¹³² Bruggmann P, Øvrehus AL, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. J Viral Hepat 2014;1 Suppl 1:-33.
- ¹³³ Fundación Clave: atención a la deficiencia auditiva. Disponible en: <http://www.oiresclave.org/index.php> [consultado el 10 abril 2015].
- ¹³⁴ Piniés JA, González-Carril F, Arteagoitia JM, et al. Development of a prediction model for fatal and non-fatal coronary heart disease and cardiovascular disease in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: The Basque Country Prospective Complications and Mortality Study risk engine (BASCORE). Diabetologia 2014; 57: 2324–2333.
- ¹³⁵ Alonso-Morán, Orueta JF, Fraile Esteban JI, 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.
- ¹³⁶ Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. J Infect 2012; 65: 17-24.
- ¹³⁷ Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Boletín Oficial del Estado 2015; nº 65:sec.I, pag. 24012-24015. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2015/03/17/pdfs/BOE-A-2015-2837.pdf> [consultado el 17 de marzo de 2015].
- ¹³⁸ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Madrid, 2013. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/PROTOCOLOS_RENAVE.pdf [consultado el 23 enero 2015].
- ¹³⁹ Informe Semanal del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA). Volumen 19, nº 17 (viernes 25 de abril de 2014). Enfermedad neumocócica invasora. Andalucía. Año 2013. http://www.csalud.junta-andalucia.es/principal/documentos.asp?pagina=profesionales_vigilancia [consultado el 23 enero 2015].
- ¹⁴⁰ Xarxa de Vigilància Epidemiològica de les Illes Balears. Informe 2012. Direcció General de Salut Pública i Consum. Conselleria de Salut. Govern de les Illes Balears. Palma – Mallorca - Novembre de 2013. <http://www.caib.es/sacmicrofront/archivopub.do?ctrl=MCRST337Z1162451&id=162451> [consultado el 23 enero 2015].

¹⁴¹ Informes Epidemiológicos. Informe sobre la Enfermedad invasora por neumococo en Castilla y León. Año 2013. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León. (En prensa). Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/inf-epidemiologicos/informes-epidemiologicos-castilla-leon/enfermedad-invasora-neumococo-ein> [consultado el 23 enero 2015].

¹⁴² Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid Nº 3. Volumen 20. Marzo 2014. INFORMES Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2013. <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DMarzo2014.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352857666992&ssbinary=true> [consultado el 23 enero 2015].

¹⁴³ Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI). Comunitat Valenciana. Informe 2013. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Dirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud. Dirección General de Salud Pública. Comunidad Valencia. http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Inf_Enf_Neumo_Inv_2013.pdf [consultado el 23 enero 2015].

¹⁴⁴ Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base. Rev Esp Quimioter 2013; 26(3): 232-52.

¹⁴⁵ Minutes of the meeting of the JCVI Pneumococcal Subcommittee. 28 January 2015 Disponible en: <https://app.box.com/s/jlptuincjbmpuz29gp8s92ejiduvq0wc/1/3224201684/27417266944/1> [consultado el 10 abril 2015].