



DOCUMENTO DE CONSENSO

Vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad del adulto. Posicionamiento del Grupo de Neumoexpertos en Prevención



E. Redondo^{a,*}, I. Rivero^{b,c}, D.A. Vargas^d, E. Mascarós^e,
J.L. Díaz-Maroto^f, M. Linares^g, J. Valdepérez^h, A. Gilⁱ, J. Molina^j, I. Jimeno^k,
D. Ocaña^l, F. Martín-Torres^{b,c} y en nombre de NEUMOEXPERTOS EN PREVENCIÓN[◇]

^a Médico de Familia, Coordinadora del Grupo de Actividades Preventivas y Salud Pública SEMERGEN, Centro de Salud Internacional Madrid Salud, Ayuntamiento de Madrid, Madrid, España

^b Pediatra, Departamento de Pediatría Clínica, Infectológica y Traslacional, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Genética, Vacunas, Infecciones y Pediatría (GENVIP), Instituto de Investigación de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^d Médico de Familia, Unidad de Hospitalización Versátil, Hospital de Alta Resolución El Toyo, Agencia Pública Sanitaria, Hospital de Poniente, Almería, España

^e Médico de Familia, Departamento de Salud Dr. Peset, Centro de Atención Primaria Fuente de San Luís, Valencia, España

^f Médico de Familia, Centro de Atención Primaria de Guadalajara, Guadalajara, España

^g Médico de Familia y microbiólogo clínico, Miembro del Grupo de Enfermedades Infecciosas de SEMERGEN, Fundación io, Madrid, España

^h Médico de Familia, Centro de Salud Actur Sur, Zaragoza, España

ⁱ Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

^j Médico de Familia, Centro de Atención Primaria Francia, Fuenlabrada, Madrid, España

^k Médico de Familia, Responsable Grupo de Trabajo Vacunas SEMG, Centro de Salud Isla de Oza, Madrid, España

^l Médico de Familia, Miembro del Grupo de Respiratorio SEMG, Centro de Salud Algeciras Norte, Algeciras, Cádiz, España

PALABRAS CLAVE

Neumonía adquirida en la comunidad;
Vacunación antigripal;

Resumen

Introducción: La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en adultos. La incidencia anual de NAC en adultos en España varía entre 3 y 14 casos por 1.000 habitantes. Las guías clínicas actuales se centran básicamente en el abordaje terapéutico de la NAC más que en su prevención. El objetivo de este estudio es desarrollar y proponer una guía práctica de prevención de la NAC mediante vacunación en España en función de las vacunas y las evidencias disponibles.

Métodos: Revisión bibliográfica y opinión de expertos.

Resultados: Las vacunas contra el neumococo y la gripe son las principales herramientas preventivas disponibles frente a la NAC. La edad, las enfermedades crónicas y la inmunosupresión son

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: redondome@madrid.es (E. Redondo).

◇ Grupo nacional de trabajo en la prevención de la neumonía auspiciado por el Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago: www.neumoexpertos.org

Vacuna antineumocócica conjugada;
Vacuna antineumocócica polisacárida

factores de riesgo para la neumonía, por lo que estas poblaciones deben ser objetivo prioritario de vacunación. Además, se considera recomendable la vacunación antigripal y antineumocócica tanto en el adulto sano de menos de 60 años como en cualquier persona de cualquier edad con condición de riesgo para NAC. La vacuna de la gripe se administrará estacionalmente, mientras que la vacunación antineumocócica podrá administrarse en cualquier momento del año.

Conclusiones: La vacunación frente a neumococo y gripe en el adulto puede contribuir a disminuir la carga de enfermedad por NAC y sus complicaciones asociadas. La evidencia disponible avala las indicaciones prioritarias establecidas en esta guía, y sería recomendable tratar de lograr una difusión e implementación amplia en la práctica de estas recomendaciones.

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Community-acquired pneumonia;
Flu vaccination,
Pneumococcal conjugate vaccine,
Pneumococcal Polysaccharide Vaccine

Vaccination against community acquired pneumonia in adult patients. A position paper by Neumoexpertos en Prevención

Abstract

Introduction: Community-acquired pneumonia (CAP) is a major cause of morbidity and mortality in adults. The annual incidence of CAP in adults in Spain ranges from 3 to 14 cases per 1,000 inhabitants. Current clinical guidelines primarily focus on the therapeutic approach to CAP rather than its prevention. The aim of this study is to develop and propose a practical guide for CAP prevention through vaccination in Spain according to available vaccines and evidence. **Methods:** A literature review and expert opinion.

Results: Pneumococcal and influenza vaccines are the main preventive tools available against CAP. Age, chronic diseases, and immunosuppression are risk factors for pneumonia, so these populations should be a priority for vaccination. In addition, influenza and pneumococcal vaccination is considered advisable in healthy adults under 60 years of age, and anyone with risk condition for CAP, irrespective of age. The influenza vaccine will be administered seasonally, while pneumococcal vaccination can be administered at any time of the year.

Conclusions: Vaccination against pneumococcus and influenza in adults can help to reduce the burden of CAP and its associated complications. The available evidence supports the priority indications set out in this guide, and it would be advisable to try to achieve a wide circulation and practical implementation of these recommendations.

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Importancia de la neumonía adquirida en la comunidad

Las infecciones del tracto respiratorio inferior, en su conjunto, constituyen la cuarta causa de muerte en el mundo¹. La mortalidad global de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se cifra en un 10%, y solo en España explicó más de 8.000 defunciones en el año 2014, según datos del Instituto Nacional de Estadística². La NAC es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda con una incidencia en Europa que oscila entre 3 y 8 casos por 1.000 habitantes-año, de los cuales cerca del 80% se maneja en atención primaria^{2,3}. En España, la tasa de incidencia anual de NAC varía entre los 3 casos por 1.000 habitantes en sujetos de 18 años o mayores⁴ y los 14 casos por 1.000 habitantes en población ≥ 65 años⁵. Datos analizados en el entorno de atención primaria muestran en adultos una tasa anual a nivel nacional de 4,63 casos por 1.000 habitantes, siendo ligeramente superior en hombres que en mujeres. Esta incidencia aumenta progresivamente con la edad⁶. El 40% de los pacientes con NAC

requieren ingreso hospitalario y alrededor del 10% necesitan ser admitidos en una unidad de cuidados intensivos⁷.

Desde un punto de vista etiológico, existen limitaciones en relación con la determinación del agente causal de la NAC, pero parece claro que el microorganismo más frecuentemente identificado tanto a nivel hospitalario como ambulatorio es *Streptococcus pneumoniae*^{2,8-10}. Las neumonías virales suponen el 10-20% del total, y el virus influenza explica el 8% de ellas¹¹. Con frecuencia coexisten virus y bacterias como responsables de la infección respiratoria del adulto. La neumonía combinada viral-bacteriana, cuya frecuencia es 3 veces superior a la de la viral, resulta clínicamente indistinguible pero asocia unas tasas de mortalidad de en torno al 10%¹¹. La identificación de una considerable carga de la enfermedad neumocócica, incluyendo la neumonía neumocócica, en el contexto de gripe estacional ha sido evidenciada por diversos estudios¹²⁻¹⁴. Existe una amplia evidencia que apoya la predisposición a la adhesión, la invasión y la inducción de la enfermedad por neumococo en el caso de coexistencia de infección por influenza. Teniendo

en cuenta que la tasa de ataque anual a nivel mundial de la gripe es del 5 al 10% en adultos, unido a que las epidemias anuales de gripe causan en todo el mundo unos 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave y unas 250.000 a 500.000 muertes¹⁵, la combinación neumococo-gripe-neumonía se convierte en un trío mortal.

El impacto de la infección respiratoria no es solo agudo, sino que además puede tener consecuencias a medio y largo plazo, y de hecho se ha observado una disminución en la supervivencia en los pacientes hospitalizados con NAC, y este incremento en el riesgo de muerte se mantiene hasta 10 años después de una neumonía neumocócica, aumentando además en función de las características del episodio inicial, como la presencia de bacteriemia y la gravedad del mismo^{16,17}.

Necesidad de una guía práctica de vacunación de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC)

Las guías clínicas del manejo de la infección respiratoria y la NAC hacen referencia mayoritariamente al abordaje terapéutico, centrado en el tratamiento antibiótico empírico, condicionado por la limitación en la disponibilidad de medios diagnósticos rápidos y sensibles, y pautado en función de los microorganismos que causan NAC y en los patrones locales de sensibilidad antibiótica de dichos microorganismos. Desde el punto de vista preventivo, estas guías suelen incluir las recomendaciones genéricas de vacunación frente a neumococo y gripe⁷. Sin embargo, no existe en nuestro país un calendario oficial global para el adulto, con la excepción reciente de algunas comunidades autónomas, que se actualice de forma regular, y menos aún un calendario vacunal orientado específicamente a la prevención de la neumonía^{18,19}.

A diferencia de lo observado en la vacunación sistemática infantil, en general las tasas de vacunación en adultos no alcanzan los niveles deseados, como ocurre, por ejemplo, en la vacunación antigripal o antineumocócica, a pesar incluso de la existencia de recomendaciones oficiales y financiadas en grupos de alto riesgo²⁰⁻²². En España, la cobertura vacunal antigripal en mayores de 65 años durante la temporada 2015-2016 fue del 56%²³.

Un elemento común en diferentes estudios es la asociación entre la recomendación clínica y un aumento de la tasa de vacunación²⁴. Es importante que el profesional sanitario tenga presente cuáles son los perfiles de pacientes en riesgo de enfermedad. En el caso de la vacunación antineumocócica, la principal razón por la que no se realiza una recomendación es la percepción de que la vacuna es solo para un determinado subgrupo de pacientes²⁵. La colaboración entre niveles asistenciales es esencial para alcanzar el adecuado control de las enfermedades transmisibles prevenibles por vacunación. La vacunación sistemática de niños, adultos y grupos de riesgo es una parte fundamental del trabajo de los médicos de familia, los pediatras y enfermería de atención primaria. La gran accesibilidad de estos profesionales a las poblaciones diana permite alcanzar coberturas superiores a las de los centros especializados²⁶.

La importancia de la NAC en el contexto de la salud global y la práctica clínica diaria, las posibilidades de prevención mediante vacunación de una fracción importante de esta

Tabla 1 Características de las vacunas antineumocócicas 13-valente y 23-valente

Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente	Vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente
Induce una respuesta dependiente de T, que mejora la respuesta inmune	Induce una respuesta independiente de T
Genera memoria inmunológica a largo plazo	Duración de inmunidad vacunal de 3-10 años
Genera respuesta inmune en mucosas, actuando sobre la colonización nasofaríngea (disminuyen transmisión), permitiendo la protección de grupo	No genera memoria inmunológica
No genera tolerancia inmune o hiporrespuesta en revacunaciones	No actúa sobre colonización nasofaríngea
	Produce el fenómeno de tolerancia inmunitaria o hiporrespuesta en revacunaciones

Fuente: Redondo et al.⁶⁷.

enfermedad, y la ausencia de calendarios o recomendaciones específicas nacionales han motivado el presente trabajo, que tiene por objetivo establecer una guía de referencia práctica sustentada en las evidencias científicas existentes y que permita guiar la prevención de la NAC en atención primaria. Para ello, el grupo de Neumoexpertos en Prevención (NEP) ha aplicado una metodología basada en la revisión bibliográfica extensa en Medline, PubMed y Cochrane sobre recomendaciones preventivas de vacunación en la NAC en el adulto. Durante el proceso se realizaron 2 reuniones de trabajo presenciales y 2 teleconferencias durante el primer semestre de 2016. Después de la revisión, se discutieron y consensaron las recomendaciones de vacunación frente a la NAC en el adulto con base en la mejor evidencia disponible y en la opinión de expertos según los criterios de Oxford²⁷.

Herramientas disponibles para la prevención de la NAC en el adulto

Se describen a continuación las vacunas disponibles en nuestro país para su utilización en el paciente adulto y en las que en sus indicaciones se incluye la prevención de la infección respiratoria por microorganismos que producen NAC.

Vacunas antineumocócicas

En la actualidad se dispone de 2 tipos de vacunas frente al neumococo: la vacuna conjugada y la vacuna polisacárida, que presentan importantes diferencias en sus características (tabla 1).

- La vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13) para uso en adultos actualmente tiene indicación para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía causada por serotipos vacunales en adultos ≥ 18 años y personas de edad avanzada²⁸. Ha demostrado seguridad e inmunogenicidad en adultos mayores de 18 años y puede administrarse junto con la vacuna antigripal, aunque no es una vacuna de campaña

estacional y puede administrarse en cualquier momento del año²⁹⁻³¹. El estudio CAPITA, ensayo clínico (fase IIIB) realizado en más de 84.000 sujetos desde los 65 años, ha demostrado su eficacia clínica para la prevención de la neumonía neumocócica invasiva y no invasiva, así como de la enfermedad neumocócica invasiva causada por serotipos vacunales en esta población³². En adultos, la pauta de vacunación con VNC13 es de una única dosis. No se ha establecido la necesidad de revacunación²⁹.

- La vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (VNP23)³³ tiene una moderada eficacia en la prevención de enfermedad neumocócica invasiva, no habiéndose demostrado de forma concluyente la eficacia en la prevención de neumonía neumocócica no bacteriémica^{34,35}. Actualmente se recomienda en España la administración de una dosis en personas ≥ 60 años (o ≥ 65 años según la comunidad autónoma), y en grupos de riesgo, recomendando una única revacunación solamente en personas vacunadas hace más de 5 años en determinadas circunstancias (personas mayores de 65 años, que recibieron por alguna indicación especial la primera dosis antes de los 65 años y en personas con alto riesgo de infección neumocócica grave [inmunosupresión])³⁶.

Vacunas de la gripe

Existen distintos tipos de vacunas:

- *Vacunas de virus fraccionados*. Se obtienen mediante la rotura de la membrana lipídica del virus con disolventes o detergentes, fraccionándola y purificando los componentes antigénicos protectores (HA y NA). Además, llevan otros componentes virales como proteínas, lípidos y ARN. Son ampliamente utilizadas en nuestro medio.
- *Vacunas de subunidades*. Están constituidas por los antígenos inmunizantes de superficie purificados, HA y NA exclusivamente, eliminándose en su composición el resto de los productos virales que contenían las anteriores vacunas, por lo que su reactogenicidad es muy escasa. Son igualmente muy utilizadas en nuestro medio.
- *Vacunas de subunidades adyuvadas*. Son vacunas de subunidades que tienen potenciado su efecto inmune por la adición de un adyuvante (MF59). Presentan la ventaja de potenciar su inmunogenicidad sobre todo en las personas mayores. Están disponibles solamente para adultos.
- *Vacunas de subunidades virosómicas*. Son igualmente vacunas de subunidades adyuvadas que utilizan partículas similares a la cápsula viral (virosomas) donde se integran los antígenos protectores (HA y NA), imitando de esta forma el mecanismo de presentación que ejerce el virus salvaje. Están disponibles en España para adultos y niños.

Las vacunas disponibles en el adulto se administran en general por vía intramuscular. Existen vacunas antigripales de administración intradérmica. Cada año, la OMS publica la composición de la vacuna a administrar en la campaña antigripal, de acuerdo con la información registrada sobre los virus gripales circulantes por la red de vigilancia epidemiológica desplegada en más de 80 países, incluida España³⁷. La composición puede ser trivalente, compuesta por 2 virus de

la gripe A y uno de la gripe B, o tetravalentes, en las que se incluyen 2 virus de la gripe B.

La vacunación se recomienda fundamentalmente para las personas con alto riesgo de sufrir complicaciones de la gripe y para las personas en contacto con estos grupos de alto riesgo. Los grupos de población en los que se recomienda la vacunación antigripal, según recomendaciones aprobadas por la Comisión Nacional de Salud Pública, se resumen en la [tabla 2](#).

La evidencia disponible demuestra que la inmunización frente a la gripe puede disminuir la incidencia de hospitalización por neumonía, con valores estimados de efectividad del 57%³⁸. La efectividad de la vacuna puede variar cada año según las cepas circulantes, la proximidad del pico epidémico, la edad y el estado de salud del sujeto vacunado. Para que la vacunación sea eficaz es preciso utilizar siempre la vacuna correspondiente a la temporada en curso, y repetir la vacunación anualmente³⁹.

Identificación de los diferentes grupos de riesgo susceptibles de beneficiarse de la vacunación ([tabla 3](#))

En función de las fichas técnicas de las vacunas disponibles frente a infección respiratoria y/o neumonía en nuestro país, cualquier adulto puede vacunarse tanto con la vacuna antineumocócica como con las vacunas antigripales, al margen de la edad y/o de la existencia o no de factores de riesgo o comorbilidades. Esta decisión debe ser individualizada y tomando en consideración la recomendación del profesional sanitario y las exigencias específicas del paciente. No obstante, el máximo beneficio de la vacunación frente a la neumonía se obtiene en aquellos sujetos en los que la incidencia de la neumonía es particularmente alta o su evolución grave, debido a la edad del sujeto, la existencia de uno o varios factores de riesgo, la presencia de comorbilidades, o una combinación variable de todos estos elementos.

Para facilitar la clasificación de los pacientes que acuden a nuestra consulta, establecemos 2 categorías, en función de la edad, la presencia de uno o varios factores de riesgo y la existencia de comorbilidades.

Vacunación prioritaria

Se incluyen aquí pacientes con riesgo de padecer neumonía o de tener una evolución complicada, y cuya indicación es considerada de máxima prioridad. NEP considera que en función de las evidencias disponibles, la vacunación de estos pacientes es prioritaria por el beneficio individual del sujeto, pero puede suponer además un beneficio de salud pública por la alta incidencia de enfermedad en estos grupos. Sería prioritaria:

- Vacunación antineumocócica conjugada (VNC13) y vacunación antigripal en cualquier adulto con edad ≥ 60 años.
- Vacunación antineumocócica secuencial (VNC13 y VNP23) y vacunación antigripal, al margen de la edad, en cualquier adulto con condiciones de inmunosupresión:
 - Insuficiencia renal crónica.

Tabla 2 Recomendaciones de vacunación antigripal en el adulto, de acuerdo con la Comisión Nacional de Salud Pública

1. Personas de edad mayor o igual a 65 años. Se hará especial énfasis en aquellas personas que conviven en instituciones cerradas
 2. Personas menores de 65 años que presentan un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe:
 - Adultos con comorbilidades, con especial énfasis en aquellas personas que precisen seguimiento médico periódico o que hayan sido hospitalizadas en el año precedente
 - Enfermedades crónicas cardiovasculares (excluyendo hipertensión arterial aislada)
 - Enfermedades pulmonares crónicas, incluyendo displasia broncopulmonar, fibrosis quística y asma
 - Enfermedades metabólicas, incluida diabetes mellitus
 - Obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40 en adultos, ≥ 35 en adolescentes o ≥ 3 DE en la infancia)
 - Insuficiencia renal
 - Hemoglobinopatías y anemias
 - Asplenia
 - Enfermedad hepática crónica
 - Enfermedades neuromusculares graves
 - Inmunosupresión, incluida la originada por la infección de VIH o por fármacos o en los receptores de trasplantes
 - Implante coclear o en espera del mismo
 - Trastornos y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva: síndrome de Down, demencias y otras
 - Residentes en instituciones cerradas que padezcan procesos crónicos
 - Mujeres embarazadas en cualquier trimestre de gestación
 3. Personas que pueden transmitir la gripe a aquellas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones:
 - Trabajadores de los centros sanitarios, tanto de atención primaria como especializada y hospitalaria; pública y privada. Se hará especial énfasis en aquellos profesionales que atienden a pacientes de algunos de los grupos de alto riesgo anteriormente descritos
 - Personas que por su ocupación trabajan en instituciones geriátricas o en centros de atención a enfermos crónicos, especialmente los que tengan contacto continuo con personas vulnerables
 - Personas que proporcionen cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo o ancianos
 - Personas que conviven en el hogar, incluidos niños/as, con otras que pertenecen a algunos de los grupos de alto riesgo, por su condición clínica especial (citados en el punto 2)
 4. Otros grupos en los que se recomienda la vacunación:
 - Personas que trabajan en servicios públicos esenciales, con especial énfasis en los siguientes subgrupos:
 - Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, con dependencia nacional, autonómica o local
 - Bomberos
 - Servicios de protección civil
 - Personas que trabajan en los servicios de urgencias sanitarias
 - Trabajadores de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial
 - Personas que, por su ocupación, pueden estar en contacto con aves con sospecha o confirmación de infección por virus de gripe aviar altamente patogénico, especialmente:
 - Las personas que están directamente involucradas en las tareas de control y erradicación de los brotes (destrucción de los animales muertos, limpieza y desinfección de las áreas infectadas)
 - Las personas que viven y/o trabajan en granjas de aves donde se han notificado brotes, o se sospecha su existencia
- Esta recomendación deberá actualizarse en función de las evidencias epidemiológicas sobre el patrón de presentación y difusión de la infección por virus de gripe aviar

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad³⁹.

- ii. Inmunosupresión originada por la infección de VIH, por fármacos o en los receptores de trasplantes u otras causas de inmunodeficiencia o inmunosupresión.
- iii. Cáncer de órgano sólido o hematológico.
- c. Vacunación antineumocócica conjugada (VCN13) y vacunación antigripal, al margen de la edad, en cualquier adulto con uno de los siguientes factores de riesgo o comorbilidades:
 - Enfermedad respiratoria crónica.
 - Enfermedad hepática crónica.
 - Diabetes mellitus.
- d. Vacunación antineumocócica conjugada (VCN13) en adultos con:
 - Enfermedad cardíaca crónica.
 - Asplenia.
 - Síndrome de Down.
 - Hemoglobinopatías y anemias.
 - Implantes cocleares.
- e. Vacunación antigripal en adultos:
 - Antecedente de enfermedad neumocócica invasiva.
 - Fístulas de líquido cefalorraquídeo.
 - Tabaquismo.
 - Abuso del alcohol.

Tabla 3 Guía de vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto

	Prioritaria	Recomendable	Neumococo conjugada VNC13	Neumococo polisacárida VNP23 ^a	Gripe ^b
Personas ≥ 60 años	Todas		1 dosis		1 dosis anual
Adulto con condiciones de inmunosupresión	Insuficiencia renal		1 dosis	1 dosis	1 dosis anual
	Inmunosupresión ^c Cáncer de órgano sólido o hematológico				
Adulto con factores de riesgo comorbilidades	Enfermedad respiratoria crónica		1 dosis		1 dosis anual
	Enfermedad hepática crónica				
	Diabetes mellitus				
	Enfermedad cardíaca crónica				
	Asplenia				
	Síndrome de Down				
	Hemoglobinopatías y anemias				
	Implantes cocleares				
	Antecedente de ENI				
	Fístulas de líquido cefalorraquídeo				
Miscelánea	Tabaquismo		1 dosis		
	Abuso de alcohol				
	Cualquier adulto 18-60 años				
	Profesionales de riesgo				
	Embarazadas				
	Antecedente de neumonía				
	Enfermedades neuromusculares				
	Enfermedades de base autoinmune reumatológicas o digestivas que no reciben tratamiento inmunosupresor				
	Demencias				
	Mala higiene dental				
Indigentes					
Desnutrición					

ENI: enfermedad neumocócica invasiva; VNC13: vacuna antineumocócica conjugada 13-valente; VNP23: vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente.

Se establecen indicaciones prioritarias (sombreadas en verde) y recomendables (sombreadas en naranja). Ver texto para más especificaciones.

^a Aunque la VNP23 no proporciona protección demostrada frente a la neumonía adquirida en la comunidad, en aquellos casos en que se considere igualmente su administración como parte de una pauta secuencial, buscando una protección global frente a cualquier forma de enfermedad neumocócica y no solo frente a la neumonía, VNC13 se administrará en primer lugar. VNP23 se podrá administrar al menos 8 semanas después. Para pacientes previamente vacunados con VNP23, esperar un año para administrar VNC13.

^b La vacuna de la gripe debe administrarse únicamente durante la estación de gripe y repetirse cada año. Por el contrario, la vacuna antineumocócica puede administrarse en cualquier momento del año.

^c Incluida la originada por la infección de VIH, por fármacos, en los receptores de trasplantes, u otras causas de inmunosupresión o inmunodeficiencia.

- i. Profesionales de riesgo (ver los apartados 3 y 4 de la [tabla 3](#)).
- ii. Embarazadas (ver [tabla 3](#)).

Vacunación recomendable

NEP considera «recomendable» la vacunación en sujetos en los que pueda existir un beneficio teórico de la vacunación, si bien las evidencias disponibles (epidemiológicas, vacunológicas, etc.) no son tan concluyentes como en los casos anteriores, y la indicación de vacunación debería ser individualizada.

- a. Vacunación antineumocócica conjugada (VCN13) y vacunación antigripal en cualquier adulto de 18 a 60 años de edad, sano o sin factores de riesgo identificables.

- b. Vacunación antineumocócica conjugada (VCN13) en profesionales de riesgo que están en contacto con pacientes en riesgo de infección respiratoria o NAC (servicios de pediatría, otorrinolaringología, urgencias, oncología, cuidados intensivos, geriatría, etc.).
- c. Vacunación antineumocócica conjugada (VCN13) en adultos con:
 - i. Antecedente de neumonía.
 - ii. Enfermedades neuromusculares.
 - iii. Enfermedades de base autoinmune reumatológicas o digestivas que no reciben tratamiento inmunosupresor (artritis reumatoide, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.).
 - iv. Demencias.
 - v. Mala higiene dental.
 - vi. Indigentes.
 - vii. Desnutrición.

Justificación de las recomendaciones

Aquellas indicaciones ya recogidas por el Sistema Nacional de Salud y que forman parte de las recomendaciones del Consejo Interterritorial no se detallan y pueden consultarse en las referencias señaladas^{36,39}. Se argumentan a continuación las recomendaciones incluidas en la guía de vacunación frente a neumonía, que son más novedosas o controvertidas.

Edad^{18,39}

Las tasas de incidencia de NAC según los diferentes rangos de edad muestran claramente cómo esta es un factor de riesgo independiente para la neumonía^{40,41}. En la neumonía, como en cualquier proceso infeccioso, la inmunidad local del huésped es esencial para controlar los patógenos colonizadores, evitando el crecimiento, la dispersión y la invasión. Sin embargo, los déficits inmunitarios asociados a la edad en personas de edad avanzada (inmunosenescencia) podrían contribuir a un aumento en la carga de enfermedad⁴². La NAC en población de edad avanzada es una importante causa de hospitalización, y adicionalmente puede asociarse a un mayor riesgo de mortalidad, incluso en sujetos de bajo riesgo^{7,43,44}. Datos recientemente publicados por Gil-Prieto et al. muestran tasas de incidencia de hospitalización por neumonía neumocócica en población ≥ 65 años sin factores de riesgo adicionales de 39,9 casos/100.000 habitantes, muy superior al valor observado para adultos entre 18-64 años (5,8 casos/100.000), lo que de nuevo pone de manifiesto la importancia de la edad como factor de riesgo para esta enfermedad⁴⁵. Clásicamente, se ha establecido el límite de 65 años como la edad a partir de la cual la vacunación frente a gripe y neumococo están financiadas; sin embargo, este no deja de ser un límite arbitrario. Recientemente, la Comunidad de Madrid ha introducido la vacunación antineumocócica para una cohorte de edad de 60 años con objeto de maximizar el beneficio poblacional de la vacunación con la vacuna conjugada, a través de un impacto directo en los 2 extremos de la vida donde se produce la mayor incidencia¹⁸. Hay varios argumentos a favor de este posicionamiento: por un lado, el mencionado estudio de Gil-Prieto et al.⁴⁵, que muestra una tasa de incidencia de hospitalización por neumonía neumocócica mucho mayor por encima de los 65 años, por lo que tendría sentido plantear un abordaje preventivo a los 60 años, antes de alcanzar el rango de edad de máxima incidencia y de que el porcentaje de pacientes con más factores de riesgo de cronicidad aumente. Por otra parte, es conocido que las mayores coberturas vacunales se obtienen cuando se indican estrategias en función de la edad, y son menores cuando la vacunación está enfocada exclusivamente a grupos de riesgo²⁰⁻²². En estos casos, en general no se muestra impacto en la salud pública, por lo que la estrategia de aproximación por edad sería una posible vía para abordar específicamente la carga de enfermedad neumocócica en adultos. Y finalmente, otro argumento importante a favor es facilitar la implementación práctica de la vacunación en los centros de salud, haciendo coincidir las recomendaciones de inicio de la vacunación por criterio edad, para los 2 gérmenes más frecuentemente implicados en los procesos neumónicos: gripe y neumococo.

Factores de riesgo y comorbilidades

Las cifras de incidencia de neumonía se multiplican de forma significativa al considerar específicamente población con determinadas enfermedades subyacentes y/o factores de riesgo para la NAC⁴⁶. Las enfermedades o condiciones que generan inmunosupresión incrementan el riesgo de infección respiratoria y constituyen una indicación bien establecida de vacunación. Otros factores, como el sexo, la enfermedad respiratoria crónica, la diabetes, el consumo excesivo de alcohol y de tabaco, la enfermedad cardiovascular y renal, y la desnutrición se asocian con una mayor incidencia de NAC.

Generalmente, la prevalencia de condiciones de riesgo se incrementa con la edad. Es frecuente, además, que los sujetos con alguna enfermedad crónica presenten asociada alguna otra comorbilidad. Este hecho se observa a nivel de atención primaria, en el trabajo de García-Olmos et al., donde en un estudio transversal de comorbilidades en pacientes con EPOC (edad > 40 años) realizado en atención primaria, observaron cómo el 90% de los sujetos tenían al menos una comorbilidad asociada y hasta el 73% de ellos presentaba al menos 2⁴⁷. Estudios realizados en EE. UU. mostraron cómo en los sujetos estudiados la presencia de 2 o más comorbilidades puede aumentar de forma determinante la incidencia de neumonía en estos pacientes, igualando o superando incluso la tasa de incidencia observada en sujetos inmunodeprimidos⁴⁸. Datos similares analizados en España muestran una prevalencia promedio de comorbilidades del 84%, que aumenta con la edad, llegando a duplicarse en hombres mayores de 75 años⁴⁹. Considerando la inversión de la pirámide demográfica poblacional en España, estos hallazgos tienen una gran importancia, ya que los grupos de mayor edad reunirán previsiblemente otros factores de riesgo por comorbilidades y requerirán nuevas estrategias efectivas para la prevención de la enfermedad neumocócica.

En el caso de la neumonía neumocócica, los datos analizados a partir del CMBD en nuestro país muestran cómo la incidencia de hospitalización en sujetos ≥ 18 años se multiplica hasta 73 veces cuando se asocian comorbilidades⁴⁵. Recientemente, nuestro grupo ha analizado una base de datos de atención primaria española, y según estos datos, los principales factores de riesgo de NAC fueron: tabaquismo (56,1%), alteraciones del metabolismo lipídico (32,8%) y mala higiene bucal (22,2%)⁴⁹. Entre las personas con condiciones de alto riesgo, la tasa de neumonía aumenta sustancialmente con la acumulación de factores de riesgo: entre las personas > 60 años se encontró una OR de 1,32 (IC 95%, 1,28-1,37) en aquellos con un factor de riesgo, de 1,89 (IC 95%, 1,81-1,97) en aquellos con 2, y de 2,94 (IC 95%, 2,67-3,24) en aquellos con más de 3⁵⁰.

La *enfermedad respiratoria crónica* es una de las afecciones crónicas más frecuentemente asociadas a NAC. En un estudio multicéntrico retrospectivo hecho en mayores de 18 años con NAC en Barcelona (2008-2009), la EPOC y el asma aparecieron como la primera y tercera comorbilidades más frecuentemente asociadas⁴. Torres et al. encuentran un mayor riesgo de neumonía neumocócica con respecto a pacientes sin estas enfermedades, con un incremento de la OR de 1,3 a 13,56⁵¹. Además, la edad, la gravedad de la afección respiratoria padecida y la utilización de corticoides inhalados

se mostraron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de neumonía neumocócica en este grupo.

En nuestro país, diversos estudios sitúan la *enfermedad cardiovascular crónica* entre las principales morbilidades asociadas a neumonía neumocócica. Burgos et al. la sitúan en primer lugar como causa de neumonía neumocócica en el 39% de los pacientes (considerando ICC y ACV)⁵². Según Menéndez et al. y el estudio español CAPA, la enfermedad cardiovascular crónica se encuentra entre las más frecuentes en enfermos inmunocompetentes hospitalizados por neumonía neumocócica, después de otras como la EPOC y la diabetes⁵³. Además, el neumococo causa cardiotoxicidad directa, produciendo microlesiones cardíacas y cicatrización que son las responsables del aumento de eventos cardíacos adversos que se producen durante el primer año después de una neumonía neumocócica⁵⁴.

La *diabetes* es otra enfermedad crónica frecuentemente asociada a neumonía neumocócica. Sicras-Mainar et al. encuentran que la diabetes es la segunda morbilidad más frecuentemente asociada a enfermos con NAC en España⁴. Una revisión de Torres et al. señala a los pacientes con diabetes con un riesgo de NAC de hasta 1,4⁵¹. Kornum et al. encuentran que la diabetes es factor de riesgo para hospitalización por NAC, con una RR de 4,43 para la diabetes tipo 1 y una RR 1,23 para el tipo 2. Además, el riesgo de bacteriemia neumocócica es más pronunciado en diabéticos menores de 40 años, con una RR 4,2 (1,1-16,7). Un mal control glucémico y una diabetes de más de 10 años de evolución se relacionaron con un mayor riesgo de hospitalización por neumonía neumocócica. El impacto de la diabetes fue mayor entre los adultos jóvenes y sin comorbilidad⁵⁵.

En el estudio de cohortes americano de Shea et al., la *enfermedad hepática crónica* fue la quinta morbilidad más frecuentemente asociadas a neumonía neumocócica⁴⁶.

Shea et al. señalan al *tabaquismo* como la séptima condición más frecuentemente asociada a neumonía neumocócica en EE. UU. y encuentran una OR de 3,6 en los fumadores de 18-49 años y de 4,3 en los de 50-64 años⁴⁶. La relación de tabaquismo como factor de riesgo independiente de neumonía neumocócica en mayores de 65 años ha sido señalada por otros autores^{56,57}. Además, los fumadores tienen más probabilidades (de 2,11 a 3,7) de desarrollar neumonía bacteriémica que los no fumadores⁵⁸.

Los *antecedentes de neumonía previa* son también señalados como factores de riesgo de NAC, disminuyendo el riesgo con el tiempo transcurrido desde el último episodio, y persistiendo elevado durante al menos 2 años⁵⁶. Vila-Corcoles et al., en un estudio hecho en Cataluña sobre más de 27.000 mayores de 60 años, encuentran el antecedente de NAC como el principal factor de riesgo para padecer neumonía neumocócica⁵⁹. La neumonía neumocócica supone, además, un empeoramiento de la enfermedad de base, ya sea respiratoria, cardíaca o diabética⁶⁰.

Las *enfermedades autoinmunes* reumatológicas, digestivas y dermatológicas se pueden incluir dentro del grupo de pacientes con alteración del sistema inmune, bien sea por la propia enfermedad, bien por los tratamientos utilizados en sus distintas fases evolutivas^{61,62}. Si bien esta última opción está incluida en algunas de las recomendaciones oficiales, entendemos que al margen del tratamiento que reciben, estos pacientes pueden beneficiarse de la

vacunación porque tienen un riesgo incrementado de neumonía neumocócica.

Existen otras condiciones, como la *institucionalización* o la *enfermedad neurológica crónica*, que a pesar de ser señaladas por estudios recientes como factores de alto riesgo de enfermedad neumocócica, no están incluidas actualmente en la mayoría de las recomendaciones de vacunación antineumocócica de referencia, como, por ejemplo, el ACIP⁵⁹.

Profesionales sanitarios

El personal sanitario se encuentra incluido cada año entre los grupos de riesgo con indicación para vacunarse frente a la gripe. El documento de consenso sobre la vacunación antigripal del personal sanitario se sustenta en 3 pilares básicos. En primer lugar, en un argumento de necesidad para lograr la autoprotección, y los beneficios que de ella se derivan, en un colectivo muy expuesto a la transmisión del virus. En segundo lugar, existe un argumento ético al actuar el personal sanitario como potencial fuente transmisora de la gripe para pacientes en los que la enfermedad puede expresarse con mayor gravedad. En tercer lugar, existe un argumento de ejemplaridad, pues el convencimiento científico de la utilidad y la seguridad de la vacuna de la gripe por el sanitario, y su propia vacunación, aportan confianza –tanto en el sanitario como en la vacuna– entre la población general y los grupos de riesgo, lo que redundará en mejores coberturas vacunales⁶³.

En el caso del neumococo, a pesar de que el principal reservorio y fuente de transmisión es el niño, no existen recomendaciones de vacunación profesional en contextos de alto riesgo de exposición como podrían ser la pediatría o la otorrinolaringología, entre otros. Existen, sin embargo, evidencias recientes que muestran un mayor riesgo de colonización orofaríngea por microorganismos capsulados como *S. pneumoniae* o *Haemophilus* spp. en profesionales sanitarios frente a no sanitarios (OR 3,9), lo que puede evidenciar una posibilidad de riesgo ocupacional, así como de transmisión horizontal de infecciones⁶⁴. Por ello creemos que aunque son necesarios más estudios específicos, considerando la efectividad demostrada de la vacuna conjugada en el control de la transmisión de la enfermedad y el bajo riesgo vinculado a la administración de la vacuna, la vacunación conjugada frente al neumococo debería formar parte de las recomendaciones de vacunación en ciertos grupos de profesionales sanitarios, de forma similar a lo que ocurre con la gripe. Dado que las evidencias objetivas que soportan esta indicación son limitadas, entendemos esta pauta en el momento actual como recomendable, pero no prioritaria.

Consideraciones prácticas

Vacunación antineumocócica

La enfermedad neumocócica no tiene un carácter estacional y, por tanto, su vacuna está indicada y puede administrarse en cualquier momento del año. La vacuna antineumocócica polisacárida (VNP23) no ha demostrado de forma concluyente protección clínica específica frente a la neumonía, por

lo que NEP considera que cuando la indicación de vacunación antineumocócica es la protección frente a NAC, solo la vacuna antineumocócica conjugada (VNC13) está indicada. Por ello, en sujetos inmunocompetentes con enfermedad crónica y/o menores de 60 años aconsejamos únicamente la administración de una sola dosis de la vacuna antineumocócica conjugada (VNC13). Para pacientes con 60 o más años de edad, la estrategia vacunal recomendada por NEP está en consonancia con las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología y de la Comunidad de Madrid^{18,65,66}. Aunque la VNP23 no proporciona protección demostrada frente a la NAC, puede haber casos en los que se indique igualmente una pauta secuencial, buscando una protección global frente a cualquier forma de enfermedad neumocócica y no solo frente a la neumonía³⁴. En estos casos en los que se aplique la pauta secuencial, se aconseja que se administre en primer lugar la VNC13 seguida de la VNP23 con un intervalo mínimo de 8 semanas –recomendable 12 meses–^{68,69}. En el caso de que el paciente hubiese recibido previamente una dosis de VNP23 deberá transcurrir un año al menos hasta recibir la dosis de VNC13. Finalmente, si el paciente hubiese recibido la primera dosis de VNP23 antes de los 60 años, y hubiesen transcurrido más de 5 años desde la vacunación con VNC13, podríamos administrar una segunda y última dosis de VNP23 trascurridos 12 meses desde la administración de la VNC13.

Son puntos importantes a tener en cuenta:

- En población sin vacunar previamente, administrar siempre en primer lugar la VNC13.
- Respetar los intervalos mínimos entre vacunas en la pauta secuencial: que serán de al menos 8 semanas entre la VNC13 y la VNP23, y de 12 meses entre la VNP23 y la VNC13.

Vacunación antigripal

La vacuna de la gripe debe administrarse en el momento en que se inicia la campaña estacional de vacunación antigripal, siguiendo las recomendaciones oficiales. Hay estudios de administración concomitante de vacuna antigripal y VNC13 o VNP23 que han mostrado que la coadministración presenta una inmunogenicidad y seguridad aceptables comparando con la administración de cada una de ellas por separado^{68,69}.

Si bien en la mayoría de los casos la vacuna antigripal suministrada gratuitamente es trivalente y de administración intramuscular, existen en el mercado vacunas antigripales de 4 cepas, vacunas adyuvadas y vacunas de administración intradérmica que, a título individual, pueden proporcionar beneficios adicionales.

Discusión y perspectivas futuras

Nuestra propuesta de calendario presenta limitaciones importantes. Nuestra gradación de recomendación –prioritaria vs. recomendable– es arbitraria, y en ciertas indicaciones la evidencia disponible es muy limitada. Metodológicamente está basada en la revisión bibliográfica y el

consenso de expertos, con las limitaciones implícitas que conlleva. En aras de la practicidad nos hemos centrado en aquellos patógenos que explican una fracción importante de la carga de enfermedad de NAC en el adulto y para los que existe vacuna. Podríamos haber incluido otras vacunas que, estando indicadas en el adulto, podrían prevenir ciertas formas de NAC, como, por ejemplo, la tos ferina. Esta enfermedad es prevenible mediante vacunación, y en el momento actual, es el adulto joven el principal reservorio de transmisión infantil. Sin embargo, no hay un consenso claro de cuál es la estrategia ideal de control de la enfermedad y la pauta ideal de vacunación en el adulto.

Nuestras recomendaciones no están necesariamente financiadas por el Sistema Nacional de Salud, ni pretenden interferir con las recomendaciones oficiales vigentes en cada comunidad o ciudad autónoma de nuestro país. Sin embargo, intentamos abarcar no solo el ámbito de la salud pública –eje central de las recomendaciones oficiales–, sino también la esfera de la salud individual, de modo que se pueda proporcionar una información y educación individualizada que permitan al potencial candidato vacunal la decisión que más le convenga en función de la indicación y las circunstancias particulares del individuo.

Existen áreas de la prevención de NAC en el adulto en las que la evidencia que existe es limitada o insuficiente. La vacunación antineumocócica en el profesional sanitario es una asignatura pendiente que debería ser explorada en profundidad. La reciente equiparación del riesgo epidemiológico de enfermedad neumocócica en sujetos con 2 o más factores de riesgo a las condiciones clásicas de alto riesgo debería obligar a un replanteamiento de las indicaciones vigentes de vacunación secuencial antineumocócica.

Las formas mucosales de enfermedad neumocócica constituyen la forma más prevalente de manifestación en el adulto, y la vacuna polisacárida no ha demostrado de forma concluyente ni eficacia ni efectividad. Por el contrario, la vacuna conjugada, además de haber demostrado su impacto directo e indirecto frente a las diferentes formas de neumonía neumocócica, ha demostrado específicamente su capacidad de prevenir la neumonía neumocócica en el adulto. En este periodo de transición, y a la falta de más datos de efectividad, entendemos como prudente mantener la pauta secuencial de vacunación antineumocócica. Por ello, NEP considera que el futuro de la protección frente al neumococo podría caminar hacia un uso más generalizado de la vacuna conjugada y una utilización más selectiva de la vacuna polisacárida. En este sentido, la vacuna polisacárida podría mantener su utilidad en pacientes inmunodeprimidos o con asociación de más de 2 comorbilidades.

En todo caso, el objetivo de este documento de posicionamiento sobre la vacunación frente a la NAC del adulto por parte del grupo de NEP es facilitar al profesional sanitario una guía práctica que le permita tener un impacto clínico significativo a través de la vacunas, sobre patógenos de alta prevalencia en la NAC del adulto. Se trata de recomendaciones actualizadas de prevención de la NAC, adaptadas a las herramientas y evidencias disponibles, que deberían facilitar la detección, información, educación y actuación preventiva individualizada según los casos.

Conflicto de intereses

NEP ha recibido fondos de Pfizer a través del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago para cobertura logística de reuniones de sus miembros.

FMT ha recibido becas de investigación y/u honorarios como consultor/asesor y/o ponente, así como por el desarrollo de ensayos clínicos en vacunas de GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Merck, Sanofi Pasteur, Pfizer, Novartis y MedImmune Inc.

ER ha colaborado como consultora/asesora y/o ponente, y ha sido becada para asistir a conferencias o cursos por GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Merck, Sanofi Pasteur, Pfizer y Novartis.

JM ha colaborado como ponente y/o asesor y/o investigador en iniciativas y proyectos promovidos por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Esteve, GSK, MSD, Menarini, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, Rovi, Sandoz, Takeda y TEVA.

DAV ha colaborado como ponente y/o asesor y/o investigador en iniciativas y proyectos promovidos por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Esteve, GSK, MSD, Menarini, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, Rovi, Sandoz, Takeda y TEVA.

IR ha colaborado como ponente y/o asesora y/o ha sido becada para asistir a congresos o cursos y/o ha participado en el desarrollo de ensayos clínicos en vacunas de GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Merck, Sanofi Pasteur, Pfizer, Novartis y MedImmune Inc.

JLDM ha colaborado como ponente y/o asesor para asistir a congresos o cursos de Pfizer y AstraZeneca.

EM ha colaborado como ponente y/o asesor y/o investigador en iniciativas y proyectos promovidos por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Esteve, GSK, MSD, Menarini, Mundipharma, Novartis, Orion, Pfizer, Roche, Rovi, Takeda y TEVA.

DO ha colaborado como ponente y/o asesor y/o investigador en iniciativas y proyectos promovidos por Lilly, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer, Takeda, Esteve, Almirall, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Chiesi, Mundipharma, TEVA, Solvay Pharma, Rovi, Gebro Pharma, Janssen, MSD, Novo Nordisk y Menarini.

El resto de los autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Collaborators GMAcOD. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117-71.
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67:71-9.
- Snijders B, van der Hoek W, Stirbu I, van der Sande MA, van Gageldonk-Lafeber AB. General practitioners' contribution to the management of community-acquired pneumonia in the Netherlands: A retrospective analysis of primary care, hospital, and national mortality databases with individual data linkage. *Prim Care Respir J*. 2013;22:400-5.
- Sicras-Mainar A, Ibáñez-Nolla J, Cifuentes I, Guijarro P, Navarro-Artieda R, Aguilar L. Retrospective epidemiological study for the characterization of community-acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia in adults in a well-defined area of Badalona (Barcelona, Spain). *BMC Infect Dis*. 2012;12:283.
- Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: A population-based study. *Respir Med*. 2009;103:309-16.
- Rivero Calle I, Vargas Ortega DA, Mascarós Balaguer E, Redondo Margüello E, Díaz Maroto JL, Linares Rufo M, et al. Incidence of adult community acquired pneumonia in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). 20th Wonca Europe Conference. Estambul, 22-25 de octubre, 2015.
- Torres A, Barberan J, Falguera M, Menendez R, Molina J, Olaechea P, et al. Multidisciplinary guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:223.e1-19.
- Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Andreo F, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: A systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013;8:e60273.
- Lode HM. Managing community-acquired pneumonia: A European perspective. *Respir Med*. 2007;101:1864-73.
- Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, Pedersen SS, Obel N, Nielsen LP, et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract*. 2007;57:547-54.
- Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377:1264-75.
- Klugman KP, Chien YW, Madhi SA. Pneumococcal pneumonia and influenza: A deadly combination. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 3:C9-14.
- McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:571-82.
- Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, Arbogast PG, Halasa NB, Edwards KM, et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: Temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *Am J Med*. 2005;118:285-91.
- WHO. Influenza (seasonal). Fact sheet n.º 211. March 2014 [consultado Feb 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>
- Bordon J, Wiemken T, Peyrani P, Paz ML, Gnoni M, Cabral P, et al. Decrease in long-term survival for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010;138:279-83.
- Sandvall B, Rueda AM, Musher DM. Long-term survival following pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1145-6.
- Calendario de vacunación para adultos. Comunidad de Madrid, abril 2016. [Consultado 17 Abr 2016]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadername3=filename&blobheadername4=language&blobheadername5=site&blobheadername6=portalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352906106089&ssbinary=true>
- Calendario de vacunación para adultos. Castilla-La Mancha, 2014. [consultado 7 Abr 2016]. Disponible en: http://www.castillalamancha.es/sites/default/files/documentos/pdf/20140225/calendario_vacunad_adultos.pdf
- Jimenez-Garcia R, Esteban-Vasallo MD, Rodriguez-Rieiro C, Hernandez-Barrera V, Dominguez-Berjon MA, Carrasco Garrido P, et al. Coverage and predictors of vaccination against 2012/13 seasonal influenza in Madrid, Spain: Analysis of population-based computerized immunization registries and clinical records. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:449-55.
- Arinez-Fernandez MC, Carrasco-Garrido P, Garcia-Carballo M, Hernandez-Barrera V, de Miguel AG, Jimenez-Garcia R. Determinants of pneumococcal vaccination among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Hum Vaccin*. 2006;2:99-104.

22. Carreño-Ibáñez LV, Esteban-Vasallo MD, Domínguez-Berjón MF, Astry-Mochales J, González del Yerro C, Iniesta-Fornies D, et al. Coverage of and factors associated with pneumococcal vaccination in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19:735–41.
23. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Evolución de cobertura de vacunación antigripal en población ≥ 65 años. España, temporadas 2006-2007 a 2015-2016. [Consultado 4 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla10.pdf>
24. Darden PM, Jacobson RM. Impact of a physician recommendation. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:2632–5.
25. Lode H, Ludwig E, Kassianos G. Pneumococcal infection-Low awareness as a potential barrier to vaccination: Results of a European study. *Adv Ther.* 2013;30:387–405.
26. Proyecto AP-21: Marco estratégico para la mejora de la atención primaria en España 2007-2012. Pp 76-84; 148-150; 226; 240-244; 259-260. [consultado 10 Jul 2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/proyectosactividades/docs/ap21marcoestrategico2007_2012.pdf.
27. Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence (March 2009). [consultado 4 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
28. European Medicines Agency. Prevenar 13. Procedural steps taken and scientific information after the authorization. [consultado 17 Jun 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/001104/WC500096015.pdf
29. Ficha técnica Prevenar 13. [consultado 17 Jun 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf
30. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine.* 2013;31:3585–93.
31. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine.* 2013;31:3577–84.
32. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372:1114–25.
33. Ficha técnica Pneumo 23, solución inyectable en jeringa precargada. [consultado 17 Jun 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/62482/FichaTecnica_62482.html
34. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: A meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180:48–58.
35. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD000422.
36. Ministerio de Sanidad y Consumo. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004. [consultado 16 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf>
37. Sistema de vigilancia de la gripe en España. [consultado 16 Jun 2016]. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>
38. Grijalva CG, Zhu Y, Williams DJ, Self WH, Ampofo K, Pavia AT, et al. Association between hospitalization with community-acquired laboratory-confirmed influenza pneumonia and prior receipt of influenza vaccination. *JAMA.* 2015;314:1488–97.
39. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Nota de Prensa. El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad recomienda la vacunación frente a la gripe a mayores de 65 años, grupos de riesgo y personal sanitario. [consultado 16 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3780>
40. Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, Slack M, Trotter C, George R, et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2012;67:540–5.
41. Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, de Diego C, Arijia V, Maxenchs M, Grive M, et al. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: The Spanish EVAN-65 study. *BMC Public Health.* 2008;8:222.
42. Krone CL, van de Groep K, Trzcinski K, Sanders EA, Bogaert D. Immunosenescence and pneumococcal disease: An imbalance in host-pathogen interactions. *Lancet Respir Med.* 2014;2:141–53.
43. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pualetski J, Bischoff H, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax.* 2009;64:1062–9.
44. Gil-Prieto R, Garcia-Garcia L, Alvaro-Meca A, Mendez C, Garcia A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine.* 2011;29:412–6.
45. Gil-Prieto R, Pascual-García R, Walter S, Alvaro-Meca A, Gil-de-Miguel A. Risk of hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:1900–5.
46. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1:ofu024.
47. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: A cross sectional study. *BMC Fam Pract.* 2013;14:11.
48. Pelton SI, Shea KM, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Edelsberg J. Rethinking risk for pneumococcal disease in adults: The role of risk stacking. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2:ofv020.
49. Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Justicia-Grande A, Alvez F, Martín-Sánchez J, Martín-Torres F. Risk factors prevalence in community acquired pneumonia in Primary Care in Spain (Neumo-Es-Risk Project). 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Glasgow, UK, 2016.
50. Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Justicia-Grande A, Alvez F, Martín-Sánchez J, Martín-Torres F. Risk factors identification and stratification in adult community acquired pneumonia in Primary Care in Spain (Neumo-Es-Risk Project). 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Glasgow, UK, 2016.
51. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* 2015;70:984–9.
52. Burgos J, Lujan M, Larrosa MN, Fontanals D, Bermudo G, Planes AM, et al. Risk factors for respiratory failure in pneumococcal pneumonia: The importance of pneumococcal serotypes. *Eur Respir J.* 2014;43:545–53.
53. Menéndez R, Torres A, España PP, Pérez-Trallero E, López Hontangas JL, Marco F, et al. Differences in *Streptococcus pneumoniae* serotypes distribution in CAP according to

- comorbidities. The CAPA study. 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Copenhagen, Denmark, 25-28 april, 2015.
54. Brown AO, Mann B, Gao G, Hankins JS, Humann J, Giardina J, et al. *Streptococcus pneumoniae* translocates into the myocardium and forms unique microlesions that disrupt cardiac function. *PLoS Pathog*. 2014;10:e1004383.
 55. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schonheyder HC, Sorensen HT. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: A population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2008;31:1541-5.
 56. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: A population-based study. *Eur Respir J*. 2008;31:1274-84.
 57. Jackson ML, Nelson JC, Jackson LA. Risk factors for community-acquired pneumonia in immunocompetent seniors. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:882-8.
 58. Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Linares J, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: Host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax*. 2010;65:77-81.
 59. Vila-Corcoles A, Aguirre-Chavarria C, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Rodriguez-Blanco T, Gomez F, et al. Influence of chronic illnesses and underlying risk conditions on the incidence of pneumococcal pneumonia in older adults. *Infection*. 2015;43:699-706.
 60. Wyrwich KW, Yu H, Sato R, Strutton D, Powers JH. Community-acquired pneumonia: Symptoms and burden of illness at diagnosis among US adults aged 50 years and older. *Patient*. 2013;6:125-34.
 61. Vinogradova Y, Hippisley-Cox J, Coupland C. Identification of new risk factors for pneumonia: Population-based case-control study. *Br J Gen Pract*. 2009;59:e329-38.
 62. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: Record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66:1177-81.
 63. Picazo JJ, Alonso LM, Aristegui J, Bayas JM, Sanz J, del Amo P, et al. Consensus document on vaccination against influenza in health care workers. *Rev Esp Quimioter*. 2012;25:226-39.
 64. Hosuru Subramanya S, Thapa S, Dwedi SK, Gokhale S, Sathian B, Nayak N, et al. *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus* species colonization in health care workers: The launch of invasive infections? *BMC Res Notes*. 2016;9:66.
 65. Recomendaciones de vacunación para adultos y mayores 2016-2017. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. [consultado 10 Jul 2016]. Disponible en: http://www.vactodate.es/descargas/documentos/SEGG_VACUNACION_2016-17.pdf
 66. Salleras L, Bayas JM, Campins M, Castrodeza J, Domínguez A, Domínguez V, et al. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adolescente y adulto recomendado por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (actualización del año 2014). *Vacunas*. 2014;15 Supl 1:284-302.
 67. Frenck RW Jr, Gurtman A, Rubino J, Smith W, van Cleeff M, Jayawardene D, 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;19:1296-303.
 68. Redondo E, Cano A, Díaz-Maroto J, Gómez M, Iturralde J, Quintano J, et al. Recomendaciones SEMERGEN en vacunación en el adulto. Madrid: MMC; 2013.
 69. Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, Pérez-Trallero E, Gil Gregorio P, de la Cámara R, et al. Consenso sobre vacunación antineumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:232-52.