

REVISIÓN

Vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad del adulto. Actualización 2018 del posicionamiento del Grupo de Neumoexpertos en Prevención



E. Redondo^{a,*}, I. Rivero-Calle^{b,c}, D.A. Vargas^d, E. Mascarós^e, J.L. Díaz-Maroto^f, M. Linares^g, A. Gil^h, J. Molinaⁱ, I. Jimeno^j, D. Ocaña^k, J.E. Yuste^l, F. Martín-Torres^{b,c} y en nombre de Neumoexpertos en Prevención¹

^a Grupo de Actividades Preventivas y Salud Pública SEMERGEN. Centro de Salud Internacional Ayuntamiento de Madrid, Madrid, España

^b Sección de Pediatría Clínica, Infectológica y Traslacional, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^c Genética, Vacunas e Infecciones Pediátricas (GENVIP), Instituto de Investigación de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España

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

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

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

^g Grupo de Enfermedades Infecciosas de SEMERGEN, Fundación io, Madrid, España

^h Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

ⁱ Centro de Atención Primaria Francia, Fuenlabrada, Madrid, España

^j Centro de salud Isla de Oza, Madrid, España

^k Centro de Atención Primaria Algeciras-Norte, Algeciras, Cádiz, España

^l Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III y CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Neumonía adquirida en la comunidad;
Vacunación antigripal;
Vacuna antineumocócica conjugada;
Vacuna antineumocócica polisacárida

Resumen La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) continúa siendo una causa importante de morbimortalidad en adultos. El objetivo de este documento es actualizar la guía práctica de prevención de la NAC mediante vacunación en España desarrollada en 2016 en función de las vacunas y evidencias disponibles mediante revisión bibliográfica y opinión de expertos. Las vacunas frente al neumococo y la gripe continúan siendo las principales herramientas preventivas disponibles frente a la NAC, y pueden 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 clínica rutinaria de estas recomendaciones.

© 2018 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

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

¹ Neumoexpertos en Prevención (www.neumoexpertos.org), grupo nacional de trabajo en la prevención de la neumonía auspiciado por el Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago.

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.09.005>

1138-3593/© 2018 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Community-acquired pneumonia;
Influenza vaccination;
Pneumococcal conjugate vaccine;
Pneumococcal polysaccharide vaccine

Adult community acquired pneumonia vaccination: 2018 Update of the positioning of the Pneumonia Prevention Expert Group

Abstract Community-acquired pneumonia (CAP) continues to be an important cause of morbidity and mortality in adults. The aim of this study is to update the 2016 practical prevention guidelines for CAP through vaccination in Spain, based on the available vaccines, as well as the evidence using a literature review and expert opinion. Vaccines against pneumococcus and influenza continue to be the main prevention tools available against CAP, and can contribute to reduce the burden of disease due to CAP and its associated complications. The available evidence supports the priority indications established in these guidelines, and it would be advisable to try to achieve a widespread dissemination and implementation of these recommendations in routine clinical practice.

© 2018 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La importancia de la neumonía adquirida en la comunidad (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 patología y la ausencia de calendarios o recomendaciones específicas nacionales motivaron que en el año 2016 el grupo de Neumoexpertos en Prevención desarrollase una guía práctica de vacunación frente a la NAC en el adulto¹. Transcurridos 2 años, el presente trabajo pretende re-evaluar y actualizar el calendario recomendado de vacunación frente a la NAC en el adulto en función de las nuevas evidencias disponibles.

Métodos

Hemos 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 desde julio de 2016. Durante el proceso se realizaron dos reuniones de trabajo presenciales y tres teleconferencias durante el primer semestre de 2018. Después de la revisión se discutieron y consensuaron las recomendaciones de vacunación frente a la NAC en el adulto basándose en la mejor evidencia disponible y en la opinión de expertos según los criterios de Oxford².

Resultados

Como consecuencia de la revisión se establece la propuesta de recomendaciones de vacunación frente a la neumonía de la [figura 1](#) y se resumen a continuación las principales novedades.

Vacunación frente a neumococo

Vacuna polisacárida 23-valente (VNP23)

Un trabajo reciente de Wang et al.³ teoriza que la hiporrespuesta generada por exposición repetida a VNP23

en realidad podría ser simplemente una menor respuesta asociada a la mayor edad de los sujetos; sin embargo, no aporta ningún dato experimental o clínico que contravenga toda la experiencia documentada hasta la fecha de hiporrespuesta vacunal tras dosis repetidas de VNP23^{4,5}.

Según la Agencia de Protección de la Salud del Reino Unido, su efectividad disminuye con el tiempo transcurrido desde su administración (2-5 años), la edad y la presencia de comorbilidades⁶. En nuestro país, su inclusión en 2004 en el calendario de vacunación del adulto de al menos 60/65 años ha tenido un escaso impacto sobre la ENI en esta población. Así, por ejemplo, en la Comunidad de Madrid no se ha observado disminución de los casos producidos por serotipos incluidos en esta vacuna en los adultos mayores⁷.

En cuanto a su eficacia/efectividad frente a neumonía neumocócica no bacteriémica o frente a NAC, la evidencia no es concluyente. Los resultados de metaanálisis publicados en los últimos años⁸⁻¹⁰ indican que no ofrece una clara eficacia a este respecto. Así, según Schiffner-Rohe et al.⁸ no se ha demostrado que VNP23 pueda prevenir neumonía neumocócica en adultos mayores. Sin embargo, el metaanálisis realizado por Falkenhorst et al.⁹, que incluye 17 estudios, indica una eficacia vacunal del 46% (IC 95%: 35-80), aunque este resultado se basaba fundamentalmente en un único estudio, el realizado por Maruyama et al.¹¹. Por otra parte, un metaanálisis realizado con 33 estudios observacionales¹⁰ indica una eficacia vacunal no significativa de un 10% (IC 95%: -12,6-33,0) frente a hospitalización por NAC de todas las causas, y de entre un 32% (IC 95%: -18-61) y un 51% (IC 95%: 16-71) frente a hospitalización por neumonía neumocócica.

En cuanto a la eficacia en pacientes EPOC, y según una revisión de Cochrane¹², al analizar 6 de los 9 ensayos clínicos en los que se evaluaba VNP23, el riesgo de desarrollar NAC era menor en los pacientes vacunados (OR: 0,62; IC 95%: 0,43-0,89) que en los no vacunados, sin observarse diferencias entre ambos grupos para neumonía neumocócica. Cabe destacar que estos resultados sobre el riesgo de NAC se contradicen con lo publicado por los mismos autores en 2010¹³ basándose en los mismos estudios, y que la diferencia se debe a una reclasificación de los eventos de uno de ellos. Por

		Prioritaria	Recomendable	Neumococo conjugada VNC13	Neumococo polisacárido VNP23*	Gripe#
Personas ≥ 60 años	Todas			1 dosis		1 dosis anual
Adulto con condiciones de inmunosupresión	Insuficiencia renal			1 dosis	1 dosis	1 dosis anual
	Inmunosupresión**					
	Cáncer de órgano sólido o hematológico					
Adulto con factores de riesgo o 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					
	Tabaquismo					
	Abuso de alcohol					
Antecedente de ENI					1 dosis anual	
Fistulas de líquido cefalorraquídeo						
Miscelánea	Cualquier adulto 18-60 años			1 dosis		1 dosis anual
	Profesionales de riesgo			1 dosis		1 dosis anual
	Embarazadas					1 dosis anual
	Antecedente de neumonía					
	Enfermedades neuromusculares			1 dosis		
	Enfermedades de base autoinmune reumatológicas o digestivas que no reciben tratamiento inmunosupresor					
	Demencias					
	Mala higiene dental					
	Indigentes					
	Desnutrición					

Figura 1 Guía de vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en el adulto. Se establecen indicaciones prioritarias (sombreadas en verde) y recomendables (sombreadas en naranja). Ver texto para más especificaciones.

ENI: enfermedad neumocócica invasora.

* Aunque la VNP23 no proporciona protección demostrada frente a la NAC, en los 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 1 año para administrar VNC13.

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

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.

otra parte, y según los autores¹², no se disponía de evidencia suficiente para poder hacer comparaciones entre diferentes vacunas antineumocócicas.

Vacunación conjugada antineumocócica 13-valente

Los resultados de un análisis post-hoc del CAPITA muestra una eficacia de VNC13 del 40,3% (IC 95%: 11,4-60,2) frente a NAC por serotipos vacunales en adultos con patologías crónicas de base¹⁴. En un estudio recientemente publicado de McLaughlin sobre la efectividad de VNC13 frente a hospitalización por NAC por serotipos vacunales en adultos de 65 años o mayores de Estados Unidos en el que el 87,9% presentaban al menos una patología crónica (insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedad hepática o fumador o alcoholismo) o alguna condición de inmunosupresión (VIH/sida, oncológico, hematológico, enfermedad que requiera tratamiento con inmunosupresores, síndrome nefrótico, fallo renal crónico), se demostró que la efectividad vacunal fue del 72,8% (IC 95%: 12,8-91,5)¹⁵.

Por el contrario, el trabajo de Vila-Corcoles et al.¹⁶ analiza la efectividad de VNC13 frente a NAC en adultos de edad media y mayores en Cataluña y encuentra que no hay ventajas de la utilización de la VNC13, y que incluso el riesgo de una neumonía de cualquier etiología está aumentado en los sujetos que reciben la vacuna. No obstante, este trabajo tiene importantes limitaciones en su diseño y análisis estadístico. Las coberturas con VNC13 en la población diana son muy reducidas (<0,5%) y la población vacunada con VNC13 es totalmente distinta de la no vacunada, hasta el punto de que los pacientes inmunodeprimidos representan el 33,9% del grupo de vacunación del estudio frente al 5,3% del grupo no vacunado; solo este dato justificaría por sí mismo la existencia de una tasa de mortalidad dos veces superior y una tasa basal de incidencia de neumonía 3 veces superior a la del grupo no vacunado¹⁶. Además, para los cálculos de tamaño muestral asumen una efectividad vacunal errónea¹⁷. Todo ello hace difícil interpretar cualquier conclusión de este trabajo.

En Italia, un estudio observacional sobre la vacunación con VNC13 identificaba su papel protector frente a la mortalidad por NAC en adultos de al menos 65 años hospitalizados con diagnóstico primario de NAC (OR ajustado: 0,599; IC 95%: 0,390-0,921)¹⁸. De forma similar, en Argentina un programa de vigilancia de NAC en sujetos de al menos 65 años demostró una efectividad ajustada frente a la hospitalización por NAC del 53% (IC 95%: 24-70%) y para los episodios de NAC del 62% (IC 95%: 40-75%)¹⁹.

EPOC. El trabajo de Figueira-Gonçalves et al.²⁰ en pacientes EPOC con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave muestra que los pacientes no vacunados con VNC13 casi triplicaban el riesgo de ingreso hospitalario frente a los vacunados (OR ajustado: 2,77; IC 95%: 1,03-7,50).

En la misma línea, Hernández Mezquita et al.²¹ publicaron los resultados de un estudio piloto con 90 pacientes EPOC y 32 pacientes con asma vacunados con VNC13 y a los que se les hizo un seguimiento de 2 años para ver el impacto de la vacunación en las exacerbaciones. En los pacientes con EPOC se observó una reducción del 58% (IC 95%: 16-100) en el número de exacerbaciones en el segundo año tras la vacunación. En cuanto a los pacientes con asma, se observó una reducción del 27% (IC 95%: 18-39) ya en el primer año tras la vacunación.

El estudio realizado por Rodríguez González-Moro et al.²² analizando el coste incremental de la vacunación de pacientes EPOC de al menos 50 años en comparación con la vacunación con la VNP23 mostraba que la administración de VNC13 sería una estrategia de vacunación coste-efectiva en el contexto español.

Diabetes mellitus. Un estudio reciente de Ramírez et al.²³ ratifica que los pacientes con diabetes mellitus tienen una de las tasas más altas de hospitalizaciones por NAC, estimada en 1.806 casos por 100.000 habitantes²⁴. Un análisis post-hoc del CAPITA realizado para estimar el posible efecto de las comorbilidades en la eficacia de VNC13 frente a la NAC por serotipos vacunales indica que en pacientes con diabetes mellitus la eficacia vacunal es del 85% (IC 95%: 65,5-96,8).

Cambios en recomendaciones oficiales de vacunación antineumocócica

Desde la publicación de nuestras recomendaciones se han producido cambios en las recomendaciones oficiales de vacunación en diferentes comunidades autónomas. En abril de 2016 se incluyó VNC13 para la vacunación sistemática de la cohorte de 60 años en Madrid, así como en Castilla y León y Melilla, en octubre del mismo año, para la cohorte de 65 años, incluyéndose también en La Rioja y en Galicia en marzo y julio de 2017, respectivamente²⁵⁻²⁹. Además, en Asturias se ha incluido la vacunación con VNC13 para sujetos con patologías crónicas a partir de los 6 años³⁰. Como novedad, desde el 23 de enero de 2018 la Comunidad de Madrid recomienda la siguiente pauta de vacunación frente a neumococo en adultos: personas de 60 años o mayores sin vacunación previa y sin factores de riesgo, una única dosis de VNC13, eliminando la necesidad de vacunar con VNP23; personas de 18 años o mayores con patología crónica de base, una única dosis de VNC13; personas de cualquier edad que pertenezcan a grupos de alto riesgo, pauta secuencial de VNC13 + VNP23. Justifican esta decisión basándose en la respuesta inmune superior mostrada por VNC13 en

comparación a VNP23 en población ≥ 50 años, así como la eficacia y la seguridad mostradas por VNC13 en la prevención de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y de neumonía neumocócica comunitaria en población adulta, con o sin factores de riesgo³¹.

En cuanto a las indicaciones de vacunación antineumocócica recogidas en otras guías, destaca que la guía española para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con EPOC (GesEPOC) recomienda la vacunación con VNC13 para todos los pacientes con EPOC³². A nivel nacional, 18 sociedades científicas se ratifican en la recomendación de vacunación con VNC13 de los adultos con patologías crónicas³³.

A nivel internacional, desde 2016, han añadido a su calendario de vacunación por edad la recomendación de VNC13 países como Italia, Australia y Argentina^{34,35}, y Francia recomienda la vacunación para sujetos con patologías crónicas³⁶. Por el contrario, en agosto de 2016 el *Standing Committee on Vaccination* (STIKO) de Alemania publicó unas recomendaciones en las que indica que todas las personas ≥ 16 años y ≥ 60 años con patologías crónicas (sin inmunodeficiencia) se deben vacunar con VNP23³⁷. Dicha decisión se basa en el metaanálisis de Falkenhorst et al.⁹, que, como se ha comentado anteriormente, se sustenta de forma casi exclusiva en el estudio de Maruyama et al.¹¹, un estudio con importantes limitaciones y que tiene una incidencia basal de neumonía neumocócica muy alta y una edad media de los participantes de 85 años, lo que hace difícilmente extrapolables los resultados a la población general. Además, este estudio no proporciona ninguna evidencia de reducción de ENI, ni demuestra efectividad específica frente a ningún serotipo vacunal.

Novedades en vacunación frente a la gripe

Infraestimación de la carga de enfermedad

La gripe, según datos recientes del *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), es la enfermedad infecciosa de mayor incidencia en Europa³⁸. En todas las temporadas que hemos podido consultar en España, la mayor proporción de hospitalizaciones y defunciones por casos graves de gripe se concentró en > 64 años con algún factor de riesgo, siendo la complicación más frecuente, en el 70% de los casos, la neumonía³⁹. Respecto al estado de vacunación antigripal previo de las personas hospitalizadas o fallecidas por gripe en nuestro país, prácticamente la mitad no habían sido vacunadas esa temporada³⁹.

Si bien la mortalidad asociada a la gripe se debe fundamentalmente a sobreinfecciones bacterianas (principalmente neumocócicas) o a descompensaciones de una enfermedad de base, la coinfección neumocócica posterior a la gripe puede ocasionar una sinergia letal⁴⁰. El virus gripal causa daño epitelial alveolar y disrupción del surfactante, lo que conduce a la exposición de la membrana basal y de las células epiteliales respiratorias progenitoras, determinando este hecho dos importantes consecuencias: facilitar la adherencia bacteriana en el epitelio expuesto y dificultar la reparación del epitelio, de forma que el daño se perpetúa⁴¹. Además, el virus *influenza* produce una disminución del aclaramiento mucociliar, lo que impediría la limpieza de los gérmenes adheridos al epitelio respiratorio dañado. En esta sinergia, y de forma simultánea, el neumococo respondería

Tabla 1 Vacunas antigripales autorizadas en España

Nombre	Laboratorio	Composición	Edad	Vía
Afluria	Seqirus	Trivalente/Fraccionado/Inactivado	≥ 5 años	IM/SCP
Chiroflu	Seqirus	Trivalente/Antígeno de superficie/Inactivado	≥ 6 meses	IM/SCP
Chiromas	Seqirus	Trivalente/Antígeno de superficie/Inactivado/adyuvante MF59C.1	≥ 65 años	IM
Influvac	Mylan	Trivalente/Antígeno de superficie/Inactivado	≥ 6 meses	IM/SCP
Mutagrip	Sanofi Pasteur Europe	Trivalente/Fraccionado/Inactivado	≥ 6 meses	IM/SCP
Vaxigrip	Sanofi Pasteur Europe	Trivalente/Fraccionado/Inactivado	≥ 6 meses	IM/SCP
Fluarix tetra	Glaxo Smith Kline	Tetravalente/Fraccionado/Inactivado	≥ 6 meses.	IM
Vaxigrip tetra	Sanofi Pasteur Europe	Tetravalente/Fraccionado/Inactivado	≥ 6 meses	IM/SCP
Fluenz Tetra	Astra Zeneca	Tetravalente/Viriones enteros/Atenuado	2 a 18 años	I

I: intranasal; ID: vía intradérmica; IM: vía intramuscular; SCP: vía subcutánea profunda.

con distintos factores de virulencia que le permitirían adherirse a los receptores epiteliales expuestos. Por otro lado, la respuesta inmune innata desencadenada por las toxinas virales y bacterianas en el punto de infección produciría una respuesta inflamatoria exagerada con gran afluencia de neutrófilos y liberación de citoquinas que perpetuarían el daño tisular epitelial y favorecerían la progresión de la neumonía hacia formas invasivas⁴⁰. Ahondando en este mismo mecanismo etiopatogénico, un trabajo reciente señala la relación entre las infecciones respiratorias por virus gripal y la respuesta inflamatoria desencadenada a nivel del miocardio, lo que facilitaría la ruptura o la erosión de la placa de ateroma y fenómenos de agregación plaquetaria que favorecerían la aparición del infarto de miocardio con un mayor riesgo, hasta 6 veces superior, en pacientes > 77 años y en los primeros 7 días de la infección gripal⁴¹.

Recomendaciones de vacunación antigripal

Siendo la vacunación antigripal la forma más efectiva de prevenir la enfermedad y sus complicaciones, actualmente en algunos países de la UE se tiende a reducir la edad recomendada para la vacunación antigripal, aproximándose más a los 50-55 años que a los 65, como una estrategia para cubrir una mayor población con enfermedad crónica subyacente, que suele acumularse por encima de esa edad⁴², en la misma línea que nuestra recomendación de vacunación antigripal en los 60 años (fig. 1)¹.

En cuanto a las vacunas antigripales que se emplean en España, son vacunas inactivadas, bien sean de virus enteros, fraccionados o vacunas de subunidades y se pueden utilizar a partir de los 6 meses de edad⁴³⁻⁴⁸. Los diferentes tipos de vacunas antigripales ya fueron revisadas, por lo que solo trataremos ciertos aspectos de actualidad. En la tabla 1 se muestran las vacunas antigripales actualmente autorizadas en España⁴³.

En el Sistema Nacional de Salud las vacunas empleadas son trivalentes y solo incluyen un tipo de linaje B; sin embargo, se encuentran disponibles nuevas vacunas antigripales tetravalentes que incluyen los dos linajes B existentes (Victoria y Yamagata) con el fin de evitar discordancias (*mismatch*) entre la cepa B vacunal y la circulante en cada temporada, y conseguir aumentar el nivel de protección frente a la enfermedad sin que se modifique la seguridad y la inmunogenicidad, en comparación con las vacunas trivalentes⁴⁹. En España, en 5 de las últimas 10 temporadas

ha existido discordancia entre las cepas contenidas en la vacuna y las circulantes, y lo mismo ha ocurrido en la temporada 2017-2018, por lo que la utilización de vacunas tetravalentes podría ser el futuro próximo en inmunización antigripal⁵⁰. En la temporada gripal 2017-2018, a pesar de haberse dado una alta discordancia entre el virus B circulante y el virus vacunal, la efectividad vacunal global en España ha sido similar a la de temporadas anteriores, bien por la protección conferida por exposiciones previas al virus o por la posible protección cruzada de la vacuna, a pesar de que metaanálisis anteriores confirmaban una protección cruzada subóptima entre ambos linajes B⁵¹.

Es significativo que la OMS en sus recomendaciones para la temporada 2018/2019 cambie la redacción, presentando en primer lugar la composición de la vacuna tetravalente, y en segundo lugar describiendo la composición de la trivalente, justo a la inversa de como lo hacía hasta ahora⁵². Así mismo, los ECDC advierten a los estados miembros de la UE/AEE que, debido a que en las últimas temporadas las cepas B incluidas en las vacunas trivalentes han sido discordantes con las cepas B circulantes, deberían considerar incrementar la disponibilidad y la utilización de vacunas tetravalentes para la próxima temporada⁵³.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los casos graves de gripe con complicaciones neumónicas suceden en mayores de 65 años, y en ellos la respuesta inmune es menos efectiva debido a la inmunosenescencia, se debería contemplar el uso preferente de vacunas específicas para este grupo etario. Las vacunas antigripales adyuvadas consiguen mayor inmunogenicidad, de mayor duración y con mejor inmunización cruzada, y un reciente estudio español concluye que la utilización de estas vacunas en > 65 años supondría un incremento de la eficiencia de los programas de vacunación antigripal⁵⁴. El *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) británico las recomendaba como primera opción, frente a no adyuvadas, para la prevención de la gripe estacional en mayores de 65 años durante la próxima campaña 2018-2019⁵⁵.

Las vacunas antigripales producidas en cultivo celular presentan ventajas frente a las producidas en huevos embrionados, como son: una menor variabilidad antigénica de los virus, lo que reduce la discordancia entre la cepa vacunal producida y la circulante de la temporada; una mayor flexibilidad y fiabilidad en la cadena de producción, y en consecuencia también una previsible mayor

disponibilidad. Además, por las características del proceso de producción no necesitan adición de antibióticos ni conservantes⁵⁶. Hay que tener en cuenta que, con las actuales vacunas producidas en huevos, durante el proceso de producción pueden ocurrir pequeñas mutaciones respecto a la cepa original inoculada. Esta parece ser una de las causas de la deriva antigénica cambiante a lo largo de la temporada 2017/2018, ofreciendo menor protección frente al virus AH3N2⁵⁶.

La aparición de una vacuna antigripal *universal* que proporcionase protección cruzada y duradera frente a diversas cepas del virus, y que solventara el problema de la prevención de la gripe y sus complicaciones⁵⁷, está todavía lejos de la práctica clínica.

Discusión

La revisión actualizada de las evidencias disponibles aporta nuevos argumentos para soportar las indicaciones en el calendario original propuesto por NEP(6)¹, dando lugar a ligeras modificaciones respecto a las recomendaciones previas (fig. 1). Las evidencias recientes sobre efectividad de la vacuna VNC13 confirman en general los datos de eficacia inicialmente demostrados en el estudio CAPITA¹⁷, incluyendo pacientes inmunodeprimidos y pacientes previamente vacunados con la vacuna polisacárida. El único trabajo publicado que no encuentra dicho beneficio muestra importantes limitaciones metodológicas⁹.

En la edición anterior de nuestras recomendaciones ya preconizábamos que el futuro de la protección frente al neumococo se iría decantando por un uso más generalizado de la vacuna conjugada y una utilización más selectiva de la vacuna polisacárida, restringida a pacientes inmunodeprimidos o por asociación de más de dos comorbilidades. Las recientes recomendaciones de vacunación frente a neumococo de la Comunidad de Madrid apuntan definitivamente en esta línea, priorizando el uso de la vacuna conjugada y relegando el uso de la vacuna polisacárida como complemento en los pacientes con inmunodepresión³¹.

No mejora lo que hacemos en términos de vacunación antigripal, con cobertura por debajo de lo deseable en la población diana y vergonzante en el contexto de la vacunación del profesional sanitario. Sí parece que las recomendaciones oficiales apuntan a una composición vacunal de elección que debería de ser cuadrivalente, es decir, con dos cepas tipo B, para evitar los problemas de *mismatching*.

El calendario que proponemos posee las limitaciones inherentes a la metodología aplicada, sobre todo por aquellas recomendaciones en las que la evidencia es menor y la recomendación que realiza el grupo es arbitraria. Además, consideramos exclusivamente las patologías de NAC para las que existen vacunas con indicación en el adulto.

Nuestras recomendaciones no pretenden interferir con las recomendaciones oficiales vigentes en cada comunidad o ciudad autónoma de nuestro país, ya que en algunos casos no están financiadas por el Sistema Nacional de Salud. No obstante, este calendario tiene una perspectiva de salud individual y persigue orientar la recomendación del profesional sanitario a cada usuario individual, de modo que se pueda realizar una información y una educación individualizadas que permitan al potencial candidato vacunal la

decisión que más le convenga en función de la indicación y las circunstancias particulares del individuo.

En conclusión, este documento de posicionamiento sobre la vacunación frente a la NAC del adulto por parte del grupo de Neumoexpertos en Prevención, a través de las evidencias disponibles, pone de relieve la importancia de la vacunación frente al neumococo y la gripe como medidas de prevención frente a una patología de alta prevalencia como es la NAC del adulto.

Conflicto de intereses

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

El trabajo de investigación de FMT ha tenido el apoyo de becas del Instituto Carlos III (Intensificación de la actividad investigadora y FIS PI13/02382) y de fondos del Plan Nacional I+D+I y de FEDER.

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

ERM ha recibido honorarios como consultor/asesor y/o ponente, así como becada para asistir a conferencias o cursos por GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Merck, Sanofi Pasteur, Pfizer y Novartis.

AGM ha colaborado como ponente y/o asesor y/o investigador en iniciativas y proyectos promovidos por Pfizer, GlaxoSmithKline, Janssen, MSD y Sanofi Pasteur.

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

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

IRC ha colaborado como ponente y/o asesor 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 en iniciativas y proyectos de Pfizer y AstraZeneca, así como becado, para asistencia a congresos o cursos, por parte de Pfizer y AstraZeneca.

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

DOR 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

Ningún conflicto de intereses declarado para el resto de los autores.

Bibliografía

- Redondo E, Rivero I, Vargas DA, Mascaros E, Diaz-Maroto JL, Linares M, et al. Vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad del adulto. Posicionamiento del Grupo de Neumoxpertos en Prevención. *Semergen*. 2016;42:464-75.
- Medicine CFe-B. Oxford Centre for Evidence-based Medicine — Levels of Evidence (March 2009). Disponible en: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
- Wang Y, Li J, Wang Y, Gu W, Zhu F. Effectiveness and practical uses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in healthy and special populations. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14:1003-12.
- Moberley S, Licciardi PV, Balloch A, Andrews R, Leach AJ, Kirkwood M, et al. Repeat pneumococcal polysaccharide vaccine in Indigenous Australian adults is associated with decreased immune responsiveness. *Vaccine*. 2017;35:2908-15.
- Papadatou I, Spoulou V. Pneumococcal vaccination in high-risk individuals: Are we doing it right? *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23:388-95.
- Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*. 2012;30:6802-8.
- Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Número 6, junio de 2016.
- Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus FW. Efficacy of PPV23 in preventing pneumococcal pneumonia in adults at increased risk — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0146338.
- Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0169368.
- Tin Tin Htar M, Stuurman AL, Ferreira G, Alicino C, Bollaerts K, Paganino C, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One*. 2017;12:e0177985.
- Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: Double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;340, c1004.
- Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD001390.
- Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. CD001390.
- Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, Gruber WC, Webber C, Schmoeler-Thoma B, et al. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine*. 2018;36:1477-83.
- McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Gessner BD, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in older US adults: A test-negative design. *Clin Infect Dis*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy312>.
- Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Satue E, Aragon M, Vila-Rovira A, et al. Evaluating clinical effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination against pneumonia among middle-aged and older adults in Catalonia: Results from the EPIVAC cohort study. *BMC Infect Dis*. 2018;18:196.
- Bonten MJM, 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.
- Baldo V, Cocchio S, Gallo T, Furlan P, Romor P, Bertonecello C, et al. Pneumococcal conjugated vaccine reduces the high mortality for community-acquired pneumonia in the elderly: An Italian regional experience. *PLoS One*. 2016;11:e0166637.
- Lopardo GD, Vizzotti C, Giglio N, Raimondo E, Fridman D, Micone P, et al. Effectiveness of PCV 13 vaccine in adults aged 65 and over to prevent community-acquired pneumonia. Madrid, Spain: 28th ECCMID 21-24 April; 2018.
- Figueira-Gonçalves JM, Bethencourt Martín N, Pérez-Méndez LI, Díaz-Pérez D, Guzmán-Sáenz C, Viña-Manrique P, et al. Impacto de la vacunación neumocócica de polisacáridos conjugados 13-valente en las exacerbaciones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30:269-75.
- Hernandez Mezquita MA, Morales Boscam A, Hidalgo Sierra V, Sobrino Ballesteros M, Barrueco Ferrero M. Real-life effectiveness data on prevention OF COPD and asthma exacerbations with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). *Eur Respir J*. 2016;48 Suppl 60.
- Rodriguez Gonzalez-Moro JM, Menendez R, Campins M, Lwoff N, Oyaguez I, Echave M, et al. Cost effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccination program in chronic obstructive pulmonary disease patients aged 50+ years in Spain. *Clin Drug Investig*. 2016;36:41-53.
- Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017;35:4444-9.
- Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: Incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1806-12.
- Calendario de vacunación para adultos. Comunidad de Madrid. 2016. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadername3=filename%3DCalendarario+de+Vacunaci%C3%B3n+Adultos+2016.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352906106089&ssbinary=true>.
- Instrucción de 28 de octubre de 2016 de la Dirección General de Salud Pública sobre el programa de vacunación frente al neumococo de la junta de Castilla y León. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. 2016. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/programa-vacunacion-frente-neumococo>.
- Acuerdo del consejo de Gobierno de fecha 28 de octubre de 2016, relativo a la aprobación del «Calendario de vacunación de adultos en la ciudad autónoma de Melilla, a implantar a partir del día 1 de octubre de 2016». Consejería de Presidencia y Salud Pública de la Ciudad Autónoma de Melilla. 2016. Disponible en: <http://www.melilla.es/melillaportal/RecursosWeb/DOCUMENTOS/1/0.16465.1.pdf>.
- Actualización en vacunación frente al neumococo. Gobierno de la Rioja. 2017. Disponible en: <https://www.riojasalud.es/>

- f/rs/docs/Vacunaci%C3%B3n%20frente%20neumococo%20octubre%202017.pdf.
29. Calendario de Vacunación de Adultos. Xunta de Galicia, 2017. Disponible en: https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/4504/CALEND_VACUNACION_ADULTOS_CASTELLANO.pdf.
 30. Actualización en el Programa de Vacunaciones de Asturias para 2017. Gobierno del Principado de Asturias, 2017. Disponible en: https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/As_Vigilancia/CIRCULARES/2017/Circular%20DGS%202017_02.Actualizacion%20programa%20de%20vacunaciones%202017.pdf.
 31. Nota informativa sobre vacunación frente a neumococo en el adulto. Comunidad de Madrid, 2018. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DNota+informativa+Neumo13-Enero18f.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352946849880&ssbinary=true>.
 32. Grupo de Trabajo de GesEPOC, Task Force of GesEPOC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) - Guía española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol. 2017;53:2-64.
 33. González-Romo F, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, Gil P. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. Rev Esp Quimioter. 2017;30:142-68.
 34. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. Disponible en: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17-pubblicazioni_2571_allegato.pdf.
 35. Australian Government. Department of Health. The Pharmaceuticals Benefit Scheme. Public Summary Document — July 2016 PBAC Meeting. Pneumococcal conjugate vaccine. Disponible en: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/pneumococcal-vaccine-psd-july-2016.pdf>.
 36. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Avril 2017. Disponible en: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccination_2017.pdf.
 37. Vaccination recommendation by STIKO. Junio 2018. Disponible en: https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/34_2017_engl.pdf?__blob=publicationFile.
 38. Cassini A, Colzani E, Pini A, Mangen MJ, Plass D, McDonald SA, et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): Results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. Euro Surveill. 2018;23:17-00454.
 39. Informes de Vigilancia de la Gripe en España. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml>.
 40. Rudd JM, Ashar HK, Chow VT, Teluguakula N. Lethal synergism between Influenza and *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Pulm Dis. 2016;2, <http://dx.doi.org/10.16966/2470-3176.114>.
 41. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed Influenza infection. N Engl J Med. 2018;378:345-53.
 42. Seasonal influenza vaccination in Europe — Vaccination recommendations and coverage rates for eight influenza seasons (2007-2008 to 2014-2015). European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: ECDC. 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-vaccination-europe-vaccination-recommendations-and-coverage-2007-2015#no-link>.
 43. CIMA. Buscador para Profesionales Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>.
 44. Huber VC. Influenza vaccines: From whole virus preparations to recombinant protein technology. Expert Rev Vaccines. 2014;13:31-42.
 45. Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. [Influenza vaccination. Effectiveness of current vaccines and future challenges]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33:480-90.
 46. Soema PC, Kompier R, Amorij JP, Kersten GFA. Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies. Eur J Pharm Biopharm. 2015;94:251-63.
 47. Tosh PK, Jacobson RM, Poland GA. Influenza vaccines: From surveillance through production to protection. Mayo Clin Proc. 2010;85:257-73.
 48. Wong SS, Webby RJ. Traditional and new influenza vaccines. Clin Microbiol Rev. 2013;26:476-92.
 49. García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. Hum Vaccin Immunother. 2016;12:2269-77.
 50. Uhart M, Bricout H, Clay E, LARGERON N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. Hum Vaccin Immunother. 2016;12:2259-68.
 51. La efectividad de la vacuna frente a la gripe en esta temporada 2017-2018 es similar a la de temporadas anteriores. Consejo Interterritorial. Sistema Nacional de Salud. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Efectividad_vacuna_gripe.pdf.
 52. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season 2018. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018_19_north/en/.
 53. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Risk assessment for seasonal influenza, EU/EEA, 2017-2018. Rapid risk assessment. 2017. Enero 2018. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA%20seasonal%20influenza%20EU%20EEA%202017-2018-rev_0.pdf.
 54. Perez Rubio A, Eiros Bouza JM. Impacto económico y sanitario de la utilización de vacuna antigripal adyuvada con MF59 en población mayor de 65 años en España. Rev Esp Quimioter. 2018;31:43-52.
 55. Public Health England (PHE). Summary of data to support the choice of influenza vaccination for adults in primary care. London: PHE; 2018. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccination-supporting-data-for-adult-vaccines/summary-of-data-to-support-the-choice-of-influenza-vaccination-for-adults-in-primary-care>.
 56. Perez-Rubio A, Eiros Bouza JM. Cell culture-derived flu vaccine: Present and future. Hum Vaccin Immunother. 2018;14:1874-82.
 57. Paules CI, Sullivan SG, Subbarao K, Fauci AS. Chasing seasonal influenza — The need for a universal influenza vaccine. N Engl J Med. 2018;378:7-9.