



ARTÍCULO ESPECIAL: CONSENSO

Vacunación de la población de 65 años en Castilla-La Mancha con la vacuna antineumocócica conjugada 13valente (VNC13)

Vaccination of the 65-year-old population in Castilla-La Mancha with the pneumococcal vaccine conjugated 13valente (VNC13)

Sociedad Castellano Manchega de Patología Respiratoria (SOCAMPAR)

Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG Castilla-La Mancha)

Sociedad Castellano Manchega de Geriátrica y Gerontología (SCMGG)

Sociedad Castellano Manchega de Medicina Preventiva y Salud Pública

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN Castilla-La Mancha)

Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC Castilla-La Mancha)

Sociedad de Medicina Interna de Madrid-Castilla La Mancha, Sociedad Castellana de Cardiología (SCC)

Objetivo:

La estrategia de vacunación antineumocócica en adultos a partir de los 65 años de edad ha ido modificándose, tras la aprobación de la vacuna 13valente conjugada (VNC13) para adultos y la recomendación de los Centros de Control y Prevención de enfermedad de EEUU (CDC) en el año 2014 de incluir la vacuna VNC13 a la población a partir de 65 años de edad, a partir de los resultados del estudio CAPiTA. Diversos países, y en España varias Comunidades Autónomas, ya han incluido la vacuna VNC13 en los calendarios vacunales de adultos a partir de los 65 años.

En este documento, las sociedades: Sociedad de Médicos Generales y de Familia de Castilla-La Mancha, Sociedad Castellano Manchega de Patología Respiratoria, Sociedad Castellano Manchega de Médicos Preventivistas, Sociedad Castellano Manchega de Geriátrica, Sociedad Castellano Manchega de Médicos Internistas (Sección Infecciosas), Sociedad Castellano Manchega de Farmacia Familiar y Comunitaria presentamos a la Dirección General de Salud Pública de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha nuestra propuesta y justificación para la inclusión de la vacuna VNC13 en cohorte de 65 años de edad de Castilla-La Mancha.

Introducción:

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), tanto en el niño como en el adulto, constituyen en la actualidad, incluso en los países desarrollados, una importante causa de morbi-mortalidad. Existen unos cien serotipos de neumococo, de los que solo algunos ocasionan infecciones en los seres humanos. Los más vulnerables son los niños pequeños, por debajo de los 5 años y, en particular, los menores de 2 años, aunque también afecta a personas mayores. Las infecciones neumocócicas pueden ser invasivas (considerado como tal cuando hay diseminación sanguínea o aislamiento del microorganismo en otros fluidos estériles como el articular, pleural o cefalorraquídeo) y no invasivas. Las infecciones no invasivas más comunes son la otitis media, la sinusitis y la neumonía, mientras que enfermedades invasivas y, por tanto, más graves son neumonía bacteriémica, empiema, meningitis, artritis y bacteriemias. *S. pneumoniae* es una causa frecuente de bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos¹. La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y la neumonía neumocócica (NN) suponen un grave problema de salud entre los adultos de mayor edad y aquellos con determinadas condiciones y patologías de base, entre los que destacan los inmunodeprimidos y algunos inmunocompetentes, que les hacen

más susceptibles a la infección y favorecen cuadros de mayor gravedad y peor evolución.

Las enfermedades producidas por neumococo ocurren todo el año. Sin embargo, las infecciones respiratorias causadas por este germen ocurren con mayor frecuencia durante el invierno y a principios de la primavera.

Uno de los principales cuadros clínicos que produce *S. pneumoniae* es la neumonía, especialmente la adquirida en la comunidad (NAC), pero la documentación microbiológica de ésta no es siempre posible y además solo un pequeño porcentaje produce bacteriemia, por lo que no todos los casos pueden ser considerados ENI³.

Entre las estrategias para prevenir la ENI y la NN se encuentra la vacunación, aunque las coberturas vacunales son más bajas de lo deseable. Actualmente, existen 2 vacunas disponibles para el adulto. La vacuna polisacárida (VNP23), que se emplea en mayores de 2 años desde hace décadas, es la que mayor número de serotipos² incluye, pero no genera memoria inmunitaria, los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo, provoca un fenómeno de tolerancia inmunitaria y no actúa sobre la colonización nasofaríngea. La vacuna conjugada (VNC13) puede emplearse a cualquier edad a partir de las 6 semanas de vida y genera una respuesta inmunitaria

más potente que la VNP23 frente a la mayoría de los 13 serotipos en ella incluidos³.

Vacunación antineumocócica:

VNC13 es una vacuna antineumocócica conjugada que proporciona protección frente a la infección por 13 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F)⁴. Recibió la autorización de comercialización europea para su uso en lactantes y niños pequeños en diciembre de 2009 y está disponible en España desde junio de 2010. Posteriormente, en 2011, se aprobó su uso en adultos de 50 años o mayores para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva y desde julio de 2013 incluye también adultos entre 18 y 49 años de edad⁴.

En marzo de 2015 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) amplió su uso para la prevención de la neumonía por *S. pneumoniae* en adultos de 18 años o más y personas de edad avanzada. La aprobación de esta indicación se basó en los resultados obtenidos en un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron más 84.000 sujetos de 65 años o más (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPiTA*) realizado en los Países Bajos y que demostró que VNC13 es eficaz en la prevención de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y neumonía neumocócica invasiva y no invasiva causadas por los serotipos vacunales⁴. En este estudio, que incluía sujetos inmunocompetentes, sanos y con diferentes patologías de base, también se observó que no existían diferencias en los niveles de anticuerpos alcanzados en los sujetos que presentaban patologías de base respecto a sujetos sanos, por lo que es de esperar un beneficio clínico en ambos perfiles de población^{5,6}. Más recientemente, tras la implementación de diferentes programas de vacunación por edad en diferentes países, un estudio en Italia ha mostrado la vacunación con VNC13 como factor protector frente a la mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en población ≥ 65 años hospitalizados con diagnóstico primario de NAC (OR ajustado: 0.599; 0.390-0.921)⁷, así como una efectividad del 38% para la prevención de NAC en este grupo de población en Argentina⁸.

En relación a otros grupos de riesgo, se ha evaluado el posible beneficio de la vacunación con VNC13 en sujetos con patologías respiratorias, observándose una reducción del número de exacerbaciones de EPOC y otras patologías respiratorias^{9,10}. *Figueira-Gonçalves et al.*, en un estudio observacional prospectivo de 18 meses de seguimiento de 121 pacientes con EPOC mayores de 40 años y FEV1 $\leq 65\%$, observaron que los pacientes no vacunados con VNC13 triplicaban el riesgo de ingreso hospitalario frente a los vacunados, por lo que concluyen que VNC13 parece ser efectiva en la reducción de exacerbaciones graves de perfil infeccioso en pacientes con EPOC con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave¹¹.

En España, datos del año 2014 indican que los 13 serotipos de neumococo incluidos en esta vacuna son responsables del 45,2% de los casos de enfermedad neumocócica invasiva (ENI)¹², del 15% de las neumonías hospitalizadas por cualquier causa, del 53,2% de las

hospitalizaciones por neumonía neumocócica y del 52,1% de las neumonías neumocócicas no invasivas en adultos mayores de 18 años de edad¹³.

VNC13 se incorporó en el calendario vacunal infantil de **Castilla-La Mancha** en **marzo de 2016** para los niños nacidos a partir del 1 de enero de 2016, por lo que a diferencia de otras regiones o países con calendarios de vacunación consolidados con altas coberturas mantenidas en el tiempo, no se ha observado hasta la fecha un impacto en las tasas de incidencia de enfermedad en poblaciones no vacunadas^{14,15}.

La carga de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en adultos de 18 años o mayores para una población estimada en Castilla-La Mancha de 1.666.243, según el Instituto Nacional de Estadística (INE) a fecha 1 de enero de 2016¹⁶, y considerando tasas de incidencia de NAC observadas en España de 4,63 casos por 1.000 habitantes¹⁷, sería de 7.715 casos anuales, de los cuales, 1.157 casos (un 15%) serían por serotipos vacunales. Según *Sicras-Mainar y col.*, un 41,5% requerirían hospitalización¹⁸, con una tasa de letalidad asociada estimada de un 17%¹⁹.

El número de casos de enfermedad neumocócica potencialmente prevenibles en población adulta ≥ 65 años en Castilla-La Mancha sigue siendo considerable, lo que justifica una intervención directa sobre este grupo de edad para maximizar el beneficio poblacional de la vacunación infantil con la vacuna conjugada, a través de un impacto directo en los dos extremos de mayor incidencia.

Esta aproximación se justifica en base a los siguientes argumentos:

1. **Necesidad de vacunación del adulto independientemente de la vacunación en niños.** A pesar de que se ha observado un efecto indirecto de la vacunación sistemática infantil en la ENI en el adulto en otros países^{14,15} e incluso en nuestro entorno en ciertos grupos de edad²⁰, los datos del efecto indirecto en neumonía en el adulto no son tan evidentes ni fuera ni dentro de nuestro país²¹. De hecho, en España, no se han observado cambios significativos en la carga de las hospitalizaciones por neumonía neumocócica por ST vacunales (invasiva o no invasiva) en adultos desde el año 2010 hasta 2014¹³.

Considerando tasas de incidencia de NAC observadas en España de 4,63 casos por 1.000 habitantes¹⁷, a nivel nacional, según los datos de población a 1 de enero de 2016¹⁶, se estiman un total de 177.096 casos de neumonía en adultos ≥ 18 años, de los cuales, según los datos previamente incluidos, 26.564 casos (un 15%) serían causados por serotipos vacunales. Tal y como se ha mencionado anteriormente, en Castilla-La Mancha se estiman un total de 7.715 casos anuales de neumonía en adultos ≥ 18 años, de los cuales, 1.157 casos serían por serotipos vacunales lo que supone una cifra considerable.

En Castilla-La Mancha hemos realizado un estudio en el que se estima una incidencia de enfermedad neumocócica global (hospitalaria y extrahospitalaria) proyectada al año 2017, mediante análisis de regresión con ajuste potencial ($y = 362,59^{-0,0174}$) (tiempo en

años enteros; $R^2 = 0,860$), de 258,5 casos/100.000 personas-año y una incidencia de NN ambulatoria en el estrato de edad 65 a 69 años para los años 2009 a 2012, definiéndose un modelo de regresión con ajuste exponencial con los parámetros siguientes; $y =$

$1105,3e^{-0,148}$ (tiempo en años enteros); $R^2 = 0,942$, para proyectar la incidencia de casos de EN ambulatoria esperada en los años 2013, 2014 y 2015 de 114,9 casos/100.000 personas-año (ver Tabla 1) (pendiente de publicación).

Enfermedad (código CIE-9)	2011	2012	2013	2014	2015	2016e ¹	2017e ¹
Neumonía neumocócica (481, 482, 485 y 486) ²	129,4	112,4	93,3	122,3	130,1	143,0	139,4
ENI (038.2, 041.2, 320.1, 510.0, 567.1 y 790.7) ³	24,1	33,1	31,5	42,9	32,9	23,4	32,6
Meningitis neumocócica (320.1)	3,6	2,3	3,4	5,6	2,2	2,0	0,5
Neumonía neumocócica ambulatoria ⁴	217,7	171,7	154,5	133,3	114,9	99,1	86,5
Enfermedad neumocócica global	371,2	317,1	279,3	298,5	277,9	265,5	258,5

Tabla 1. Tasas de incidencia de enfermedad neumocócica (casos/100.000 personas-año) en población de 65-69 años usados en el modelo. e=estimación; ¹Proyección (análisis de tendencias con ajuste potencial ($y=362,59*(\text{tiempo en años enteros})^{-0,073}$; $R^2=0,860$) a partir de los años 2011 a 2015, ambos inclusive. Fuente: Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) para la CCAA de Castilla-La Mancha (Ref. 14); ²Ver tabla 1 con la metodología empleada para estimar la incidencia de neumonía neumocócica (elaboración a partir del CMBD, con incidencia de los códigos 481 y de los 482, 485 y 486 ajustados para etiología por neumococo por factor de corrección de 0,293 según referencia 13; ³ENI=Enfermedad Neumocócica Invasiva (no incluye neumonía neumocócica invasiva que se incluye en el apartado anterior de neumonías neumocócicas), incidencia elaborada a partir del CMBD, con incidencia de los códigos 038.2, 510.0, 041.2, 320.1, 567.1 y 790.7 (códigos 510.0 y 790.7 ajustados para etiología por neumococo por factor de corrección de 0,293 observado en estudio Ref. 13); ⁴La incidencia de NN ambulatoria se derivó a partir del Estudio NEUMO-ES-RISK (Ref.15) en el estrato de edad 65 a 69 años para los años 2009 a 2012, corregido por una proporción esperada debida a neumococo del 29,3% de la incidencia de neumonía como la observada en el estudio CAPA (Ref. 13) (ver tabla 1 con la metodología empleada para estimar la incidencia de casos de EN ambulatoria esperada en los años 2013, 2014 y 2015)

2. Edad y patologías crónicas como factores de riesgo de enfermedad neumocócica y neumonía. Los datos existentes sobre el riesgo de enfermedad neumocócica, muestran cómo, además de las patologías de base, la edad en sí, es un factor de riesgo claro para la enfermedad neumocócica, invasiva o no invasiva como la neumonía^{22,23,24}. El deterioro del sistema inmune con la edad (inmunosenescencia), puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, que por otro lado pueden ser más frecuentes y de mayor gravedad, lo que contribuiría a un aumento en la carga de enfermedad en esta población²⁵.

En personas de edad avanzada, la neumonía neumocócica se asocia con un alto riesgo de hospitalización^{2,26,27}. Datos recientemente publicados por Gil-Prieto y col. muestran una tasa de incidencia de hospitalización por neumonía neumocócica en población ≥ 65 años, sin factores de riesgo adicionales, de 39,9 casos/100.000 habitantes, más de 6 veces el valor observado para adultos entre 18 y 64 años (5,8 ca-

sos/100.000), lo que muestra claramente la edad como factor de riesgo para esta enfermedad. La cifra en sujetos ≥ 65 años se multiplica de forma significativa al considerar comorbilidades, que, por lo general, son frecuentes en población de este rango de edad²⁸.

En un estudio realizado en Albacete por el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital General (presentado en Sesión Clínica General en Junio 2015) se han registrado las complicaciones por infecciones neumocócicas. Un total de 144 casos diagnosticados de infección neumocócica: hombres 56%, mujeres 44%; media de edad 63 ± 27 años; 58% mayores de 65 años.

Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Neumonías con bacteriemia	66	60,6%
Sepsis	37	33,9%
Meningitis	6	5,5%
Total	109	100,0%

Tabla 2. Distribución de las formas clínicas

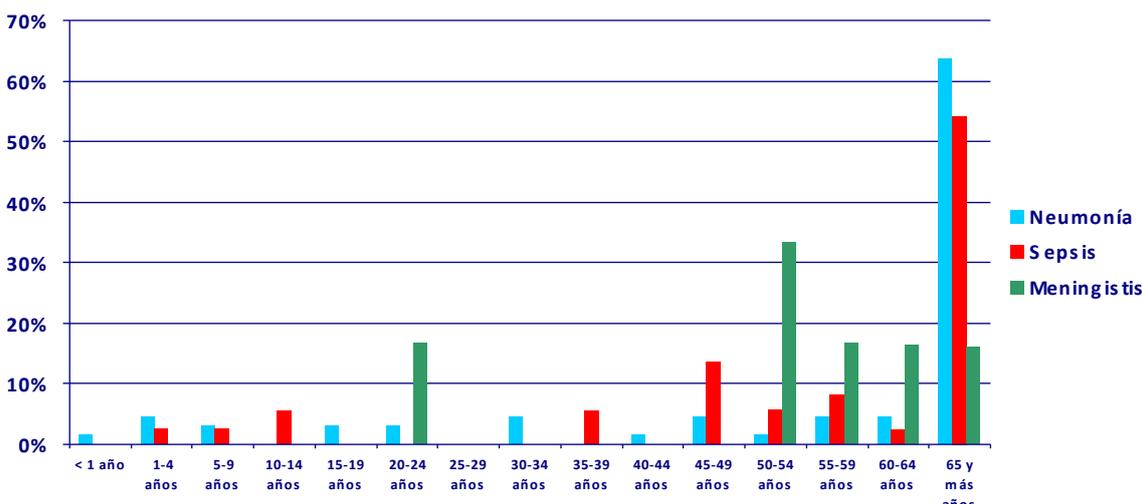


Figura 1. Distribución por edad

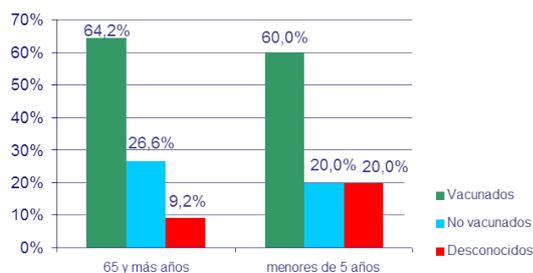


Figura 2. Estado vacunal

	Curados (%)	Fallecidos (%)	Total
No vacunados	14 (48,3)	15 (51,7)	29 (26,61)
Vacunados	66 (94,3)	4 (5,7)	70 (62,22)
Desconocido	7 (70)	3 (30)	10 (9,17)
Total	87 (79,8)	22 (20,2)	109 (100)

Tabla 3.

3. Recomendaciones de vacunación por edad y grupos de riesgo. A diferencia de la vacunación infantil, en general, las coberturas de vacunación en adultos alcanzan valores inferiores a los deseados, como ocurre por ejemplo en la vacunación antigripal, a pesar de las recomendaciones existentes incluso en grupos de alto riesgo, por lo que cualquier recomendación de vacunación en el adulto plantea un reto en relación con su implementación²⁹.

No obstante, considerando el riesgo aumentado en determinados grupos, bien sea por edad o por patologías crónicas, el impacto que la neumonía neumocócica puede tener sobre estos sujetos y los datos disponibles sobre las vacunas antineumocócicas existentes, diversas Sociedades Científicas en España recomiendan la vacunación de estos sujetos con VNC13³⁰.

En relación a diferentes grupos de riesgo, desde el año 2015, la Asociación Americana de Diabetes recomienda la vacunación de todos los diabéticos ≥ 65 con VNC13 seguida de PPV23 (a los 6-12 meses)³¹, mientras que para pacientes con patología respiratoria, a nivel nacional, las guías actuales de manejo de pacientes con EPOC incluyen la recomendación de vacunación con VNC13, para todos los EPOC (GESEPOC 2017)³². A nivel internacional se recomienda la vacunación secuencial con VNC13 y PPV23 para los EPOC de edad ≥ 65 años (GOLD 2017)³³.

En el 2017 también se publica la actualización del *Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base* avalado por 18 sociedades científicas, entre ellas la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía del Tórax), la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC), la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), etc.³⁰. En este documento, las 18 Sociedades Científicas participantes consideraron que los adultos

de 65 años o más debían vacunarse frente a neumococo y debía incluirse la vacuna VNC13.

La evidencia disponible hasta la fecha ha justificado la inclusión de VNC13 en los programas de vacunación sistemática en adultos en diferentes países. Así EEUU, Australia, Grecia o Argentina han incluido VNC13 en el calendario de vacunación para población ≥ 65 años^{34,35,36,37} y, recientemente, Italia la ha incluido para la vacunación de una o dos cohortes (65 y 70 años)³⁸. Para grupos de alto riesgo, VNC13 está recomendada en la mayoría de los países de Europa y en EEUU y, en Abril de 2017, en Francia se ha incluido la recomendación para todos los grupos de riesgo, no sólo inmunodeprimidos, como ya se incluía en otros países como Portugal^{39,40}.

En España, algunas Comunidades Autónomas han actualizado en los últimos años sus calendarios de vacunación antineumocócica del adulto. En abril de 2016, se incluyó VNC13 para la vacunación sistemática de la cohorte de 60 años en Madrid⁴¹, así como en Castilla y León, en octubre del mismo año, para la cohorte de 65 años⁴², incluyéndose también en La Rioja y en Galicia en marzo y junio de 2017 respectivamente^{43,44}. Recientemente, Asturias ha sido la primera región en nuestro país que ha incluido en su calendario la vacunación sistemática de todos los grupos de riesgo (inmunodeprimidos y sujetos con patologías crónicas) desde los 6 años de edad en adelante⁴⁵.

4. La vacunación de una cohorte ha demostrado ser coste beneficio en relación al número de casos evitados. Existen diferentes estudios que han evaluado el perfil de coste-efectividad, coste-beneficio o impacto presupuestario de la vacunación del adulto con VNC13, con diferentes resultados según el entorno y el tipo de análisis empleado⁴⁶.

En el contexto del sistema sanitario en España, recientemente se ha evaluado mediante un modelo farmacoeconómico dinámico cuál sería el impacto presupuestario de la vacunación con VNC13 de la cohorte de 65 años. Asumiendo una cobertura vacunal del 36% y la eficacia vacunal descrita en el estudio CAPIa⁴, teniendo en cuenta el número de casos de enfermedad evitados en esta población, se obtendrían ahorros netos para el sistema de casi 4 millones de € en el periodo de 5 años⁴⁷.

Se ha adaptado un modelo de transmisión dinámica⁴⁸ para definir específicamente el impacto clínico y económico de la vacunación antineumocócica con VNC13 en la cohorte de 65 años en el SESCOAM (Sistema Sanitario de Castilla-La Mancha) basándose en:

- Contagios evitados
- Casos de enfermedad neumocócica evitada
 - Hospitalizaciones por neumonías
 - Neumonías extra-hospitalarias
 - Bacteriemias
 - Empiemas

- Meningitis
- Neumonías bacteriémicas

- Costes de vacunación
- Costes médicos evitados
- Impacto económico neto actualizado

En este caso se adapta un modelo de transmisión dinámica existente desarrollado para modelizar el impacto de la vacunación antineumocócica de la cohorte de edad de 65 años con VCN13 sobre la población ≥ 65 años en el Sistema Nacional de Salud⁴⁹.

Los modelos dinámicos son recomendados por la ISPOR por su mejor adaptación a la modelización económica de las enfermedades infecciosas⁵⁰:

- Captan el efecto directo derivado de la reducción del número de pacientes susceptibles.
- Captan el efecto indirecto (o comunitario) asociado a la reducción del número de contactos entre pacientes susceptibles e infectivos.

El modelo se definió con un horizonte temporal a 5 años. Se vacunó a la población de 65 años en cada año y se hizo una proyección sobre los efectos de la vacunación en la población de 65 años o más.

El tamaño poblacional se obtuvo del INE (Instituto Nacional de Estadística) de 2016. Se consideró una vacunación similar a la de la gripe (se darían juntas), en la campaña de 2015-2016 hubo una cobertura del 59,25 para los mayores de 65 años.

Se fijaron los casos y la distribución de contagios por el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de Castilla-La Mancha entre 2011 y 2015 para los hospitalizados y para la neumonía neumocócica extrahospitalaria el estudio NEUMO-ES-RISK¹⁷. Eficacia se vio por el estudio CAPITA⁴, que en el rango de edad era de 52,5%.

La proporción de neumonías hospitalizadas se fijó en un 62%⁵¹.

Se tuvo en cuenta que la proporción de personas de 65 años o mayores vacunados es de aproximadamente un 3,1%, con lo que esta proporción se ahorraría.

El coste de la vacuna financiado correspondió al precio unitario del envase clínico de 10 unidades, después de aplicar una deducción de -7,5% según Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo⁵², y correspondió a 39,64 € por unidad.

Según todos estos datos y, aplicando el modelo a los 5 años, el ahorro total neto en Castilla-La Mancha sería de 1.381.786€ (pendiente de publicación).

En nuestro modelo, la cohorte a vacunar, que son los de 65 años con una proyección a 5 años, es de 98.252, el coste total de los casos evitados es de 3.862.987€ y el coste de la vacunación es 2.305.668€, con el ahorro anteriormente expuesto:

Cohorte de 65 años (población diana)	98.252
Población a vacunar (cobertura estimada 59,2%)	58.165
Costes evitados totales (€)	3.862.987
Costes de vacunación (€)	2.305.668
Coste sanitario neto (actualizado 3% descuento)	-1.381.786

Tabla 4. Costes a 5 años de la evolución de la enfermedad neumocócica en ≥ 65 años en la Comunidad de Castilla-La Mancha (pendiente de publicación)

Recomendación:

Por todo ello, considerando:

- El incremento de la carga de enfermedad a partir de los 65 años y el número absoluto de casos que esto supone.
- La eficacia y seguridad demostrada de VNC13 en la prevención de enfermedad neumocócica invasiva y neumonía en población adulta.
- El mayor impacto en salud pública de las políticas de vacunación por edad frente a la estrategia por grupos de riesgo.
- Que según el modelo dinámico de impacto presupuestario la vacunación de una cohorte con VNC13 resultaría eficiente para el sistema en base a los casos evitados.
- El reducido coste de la vacuna antipolisacárida 23valente (VNP23).

Se propone:

1. La administración sistemática de VNC13 en los sujetos de 65 años en Castilla-La Mancha no vacunados, pudiendo administrarse posteriormente VNP23, con un intervalo mínimo de 8 semanas, aunque óptimo de 1 año, entre ambas.
2. En los ya vacunados con VNP23: vacunación con VNC13 tras un año de la VNP23.
3. Respetar el intervalo recomendado actualmente de 5 años en el caso de revacunación con VNP23.
4. El máximo de dosis con VNP23 sería de 2 y siempre se dejaría un mínimo de 8 semanas y óptimo de 1 año después de haber vacunado con la conjugada.

NO VACUNADOS PREVIAMENTE	VACUNADOS CON VNP23 (después de 1 año)
VNC13 → VNP23 (8 semanas-1 año)	VNC13
Revacunación con VNP23 a los 5 años hasta un máximo de 2 dosis	

Bibliografía:

1. Casas Jansá R, Molina París J, Quintano Jiménez JA, Rodríguez González-Moro JM. Vacunación en neumococo. Actuación en la farmacia comunitaria. Farmacéuticos Comunitarios. 2016 Jun 30; 8(2):36-37.
2. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1995;24:1618-24.
3. González-Romo. *et al.* Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. Rev Esp Quimioter 2017; 30(2): 1,4.
4. Bonten M, Huijts S.M, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal

- pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372: 1114-1125.
5. Webber C. et al. A post-hoc analysis of immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in subjects with underlying medical conditions in community-acquired pneumonia immunization trial in adults (CAPiTA). P0934. Presented at the 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); April 25–28, 2015; Copenhagen, Denmark. https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=27042
 6. Suaya JA. et al. Abstract ISPPD 634. Poster 0841. Presented at the 10th ISPPD. 26th–30th June, 2016. Glasgow, Scotland. <http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/poster-isppd2016/original/ISPPD-0841.pdf>
 7. Baldo V, Cocchio S, Gallo T, et al. Pneumococcal Conjugated Vaccine Reduces the High Mortality for Community-Acquired Pneumonia in the Elderly: an Italian Regional Experience. *PLoS One*. 2016 Nov 15;11(11):e0166637.
 8. Lopardo GD, et al. Effectiveness of PCV13 vaccine in adults over 65 to prevent community-acquired Pneumonia. Presented at 27th ECCMID, 22-25 April 2017, Vienna, Austria. Available at: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=41326
 9. Hernández Mezquiza MA et al. Abstract ISPPD 0472. Presented at the 10th ISPPD. 26th-30th June, 2016. Glasgow, Scotland <http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/poster-isppd2016/original/ISPPD-0472.pdf>
 10. Ignatova G. et al. Clinical efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in patients with chronic airway disease. *European Respiratory Journal* Sep 2014, 44 (Suppl 58). http://erj.ersjournals.com.proxy1.athensams.net/content/44/Suppl_58/P592
 11. Figueira-Gonçalves, 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 Aug;30(4):269-275
 12. Fenoll A. et al. eP149. Presented at the 24th ECCMID. Barcelona, Spain. 10-13 May 2014. Disponible en: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=35564
 13. Menéndez R et al. The burden of PCV13 serotypes in hospitalized pneumococcal pneumonia in Spain using a novel urinary antigen detection test. *CAPA study*. *Vaccine*. 2017 Sep 18;35(39):5264-5270.
 14. Moore MR et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015 Mar;15(3):301-9.
 15. Waight PA et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015 May;15(5):535-43
 16. Instituto Nacional de Estadística. <http://www.ine.es/>
 17. Rivero-Calle I. et al. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infect Dis*. 2016 Nov 7;16(1):645.
 18. Sicras-Mainar A, Ibáñez-Nolla J, Cifuentes I, Guijarro Pablo, Navarro-Artieda R and Aguilar Lorenzo. 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 Infectious Diseases* 2012;12:283.
 19. Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, Méndez C, García A, Gil de Miguel A. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003–2007). *Vaccine* 2011;29(3): 412-416.
 20. *Boletín Epidemiológico de Galicia*. BEG 2015; vol. XXVII, nº 3
 21. Thorrington D. et al. Abstract ISPPD 0692. Poster 003. Presented at the 10th ISPPD. 26th-30th June, 2016. Glasgow, Scotland. <http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/poster-isppd2016/original/ISPPD-0692.pdf>.
 22. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, Miller E. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect*. 2012 Jul;65(1):17-24
 23. Pelton SI, et al. Rethinking Risk for Pneumococcal Disease in Adults: The Role of Risk Stacking. *Open Forum Infect Dis*. 2015 Mar 20;2(1):ofv020.
 24. Shea KM, et al. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014 May 27;1(1):ofu024.
 25. Krone CL, van de Groep K, Trzciński K, Sanders EA, Bogaert D. Immunosenescence and pneumococcal disease: an imbalance in host-pathogen interactions *Lancet Respir Med*. 2014 Feb;2(2):141-53.
 26. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1066-1078
 27. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med*. 1999; 3:563-73
 28. Gil Prieto R, Pascual-García R, Walter S, Álvaro-Meca A, Gil de Miguel Á. Risk of Hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Feb 22:0. [Epub ahead of print]
 29. Jiménez-García R. et al. Coverage and predictors of vaccination against 2012/13 seasonal influenza in Madrid, Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Feb 1; 10(2): 449–455.
 30. González-Romo. *et al*. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de

- edad y patología de base. Actualización 2017. Rev Esp Quimioter 2017; 30(2): 142-168.
31. American Diabetes Association. Diabetes Care 2015;38(Suppl.1):S1-S94
 32. Miravittles M, et al. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. Arch Bronconeumol. 2017;53(Supl 1):1
 33. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
 34. Tomczyk S et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2014, Vol. 63, No. 37, 822-825
 35. Australian Government. Department of Health. The Pharmaceuticals Benefit Scheme. Public Summary Document – July 2016 PBAC Meeting. Pneumococcal conjugate vaccine <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/pneumococcal-vaccine-psd-july-2016.pdf>
 36. <http://static.diavgeia.gov.gr/doc/45%CE%A8%CE%A8%CE%98-2%CE%98%CE%9C>
 37. Lineamientos técnicos y manual del vacunador. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000947cnt-Lineamientos_neumo_adultos_WEB.pdf
 38. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
 39. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. Avril 2017. MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ. http://social-san-te.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccination_2017.pdf
 40. Direção Geral de Saúde. Vacina contra a doença pneumocócica (Prevenar 13®). May 2015. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0ahUKEwj78u6GuvvSAhWDtBQKHcfoB-ZwQFgg0MAM&url=https%3A%2F%2Fwww.dgs.pt%2Fa-direccao-geral-da-saude%2Fcomunicados-e-despachos-do-director-geral%2Fvacinacao-contr-a-doenca-pneumococica-prevenar-13-pn13-pdf.aspx&usq=AFQjCNGq8rRhB5bbi_GZPu_ewf985uKNbQ&cad=rja
 41. Calendario de Vacunación para Adultos. Comunidad de Madrid. Abril 2016. [http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-](http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DCalendario+de+Vacunaci%C3%B3n+Adultos+2016.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352906106089&ssbinary=true)
 42. Instrucción del 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. www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/programa-vacunacion-frente-neumococo.ficheros/750384-Instrucci%C3%B3n%20Neumococo%202016.pdf
 43. VACUNACIÓN FRENTE A ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA EN LA RIOJA, Marzo 2017. https://www.riojasalud.es/f/rs/docs/INFORMACION_NEUMOC%C3%93CICA_65A%C3%91OS_MARZO_2017.pdf
 44. Calendario de Vacinación de adultos. Junio 2017. http://www.sergas.es/Saude-publi-ca/Documents/4504/NOTA%20INFORMATIVA%20DEF%20CALEND_VACINACION_ADULTOS_GALEGO.pdf
 45. Actualizaciones en el Programa de Vacunaciones de Asturias para 2017. https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/As_Vigilancia/CIRCULARES/2017/Circular%20DGSP%202017_02_Actualizacion%20programa%20de%20vacunaciones%202017.pdf
 46. Dirmesropian S, Wood JG, MacIntyre CR, Newall AT. A review of economic evaluations of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (VNC13) in adults and the elderly. Hum Vaccin Immunother. 2015;11(4):818-25.
 47. Lorente Antoñanzas R, Varona Malumbres JL, Antoñanzas Villar F, Rejas Gutiérrez J. La vacunación anti-neumocócica con la vacuna conjugada 13-valente en población en España inmunocompetente de 65 años: análisis del impacto presupuestario aplicando un modelo de transmisión dinámica. Rev Esp Salud Pública. 2016 Jan 18;90:e1-e12.
 48. Pradas, R., Gil de Miguel, A., Alvaro, A., Gil-Prieto, R., Lorente, R., Mendez, C., ... Antonanzas, F. (2013). Budget impact analysis of a pneumococcal vaccination programme in the 65-year-old Spanish cohort using a dynamic model. *BMC Infect Dis*, 13, 175. <http://doi.org/10.1186/1471-2334-13-175>
 49. Pitman R, Fisman D, Zaric GS, Postma M, Kretzschmar M, Edmunds J et al. Dynamic Transmission Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-5. Value in Health. 2012;15(6):828-834. Available from, DOI: 10.1016/j.jval.2012.06.011
 50. Rivero-Calle, I., Pardo-Seco, J., Aldaz, P., Vargas, D. A., Mascarós, E., Redondo, E., ... Martín-Torres, F. (2016). Incidence and risk factor preva-

- lence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 645. <http://doi.org/10.1186/s12879-016-1974-4>
51. Sicras-Mainar, A., Ibáñez-Nolla, J., Cifuentes, I., Guijarro, P., Navarro-Artieda, R., & Aguilar, L. (2012). 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 Infectious Diseases*, 12(1), 283. <http://doi.org/10.1186/1471-2334-12-283>
52. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo. Boletín Oficial del estado de 24 de mayo de 2010. Num. 126. Sec. 1 pp. 450-70 (Acceso: Mayo de 2017).