

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

ISSN: 1889-7347



Publicado por Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur
Suplemento 1. Año 2014

Suplemento

**Recomendación de la vacuna antineumocócica
en las enfermedades respiratorias crónicas**

INCLUIDA EN IBECS
<http://www.neumosur.net>

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA ● ● ● ●



Publicado por la Asociación de Neumología y
Cirugía Torácica del Sur

Junta Directiva de Neumosur

Presidente

Francisco Casas Maldonado

Vicepresidente

Aurelio Arnedillo Muñoz

Secretario

Bernabé Jurado Gámez

Tesorera

M^a Auxiliadora Romero Falcón

Vocal por Cirugía de Tórax

Florencio Quero Valenzuela

Vocal por Andalucía Occidental

Nuria Reyes Nuñez

Vocal por Andalucía Oriental

Mercedes Martín Romero

Vocal por Extremadura

José Antonio Gutiérrez Lara

Vocal por Médicos Jóvenes

Mercedes Sánchez Bommaty

Relaciones Institucionales y Profesionales

Francisco Javier Álvarez Gutiérrez

Director de la Revista

Francisco Casas Maldonado (Granada)

Adjunto a la Dirección

Daniel del Castillo Otero
(Jerez de la Frontera. Cádiz)

Jefe de Redacción

Antonio Álvarez Kindelán (Córdoba)

Secretario de Redacción

Rut Ayerbe García. (Huelva)

Comité de Redacción

Bernardino Alcázar Navarrete (Granada)
Aurelio Arnedillo Muñoz (Cádiz)
Ricardo Arrabal Sánchez (Málaga)
Fernando Hernández Utrera (Huelva)
José Fernández Guerra (Marbella. Málaga)
Cayo J. García Polo (Cádiz)
Bernabé Jurado Gámez (Córdoba)
José Antonio Rodríguez Portal (Sevilla)

Consejo Editorial

Inmaculada Alfageme Michavila (Sevilla)
María del Sol Arenas de Larriba (Córdoba)
Manuel Arenas Gordillo (Sevilla)
Emilia Barrot Cortes (Sevilla)
Alberto Beitztegui Sillero (Sevilla)
José Fco. Carboneros de la Fuente
(Jerez de la Frontera)
Carmen Carmona Bernal (Sevilla)
Manuel Casal Román (Córdoba)
Luis Fdo. Cassini Gómez de Cádiz (Granada)
M.^a del Pilar Cejudo Ramos (Sevilla)
Manuel Cepero Valdés (La Habana-Cuba)
Pilar Cordero Montero (Badajoz)
Jaime Corral Peñafiel (Cáceres)
Javier Cosano Povedano (Córdoba)
Antonio Cueto Ladrón de Guevara (Granada)
José Luis de la Cruz Ríos (Málaga)
Carlos Disdier Vicente (Cáceres)
Teresa Elías Hernández (Sevilla)
Victor M. Encinas Tobajas (Sevilla)
Luis Manuel Entrenas Costa (Córdoba)
Enrique García Martínez (Granada)
Rafael García Montesinos (Málaga)
Juan J. Garrido Romero (Badajoz)
Lourdes Gómez Izquierdo (Sevilla)
Jesús Grávalos Guzmán (Huelva)

Jacinto Hernández Borge (Badajoz)
Pilar Iñigo Naranjo (Badajoz)
Luis Jara Palomares (Sevilla)
Rafael Jiménez Merchán (Sevilla)
Rafael Lama Martínez (Córdoba)
Antonio León Jiménez (Cádiz)
Javier López Pujol (Córdoba)
Fernando López Rubio (Córdoba)
José Luis López-Campos Bodineau (Sevilla)
Jesús Loscertales Abril (Sevilla)
Francisco Marín Sánchez (Málaga)
Francisca Lourdes Márquez Pérez (Badajoz)
Alfredo Martínez-Aparicio Hernández
(La Habana-Cuba)
Diego Martínez Parra (Cádiz)
Juan Fernando Masa Jiménez (Cáceres)
Juan Fco. Medina Gallardo (Sevilla)
Antonio Pereira Vega (Huelva)
Antonio M. Pérez Fernández (Badajoz)
Francisco Ortega Ruiz (Sevilla)
Remedios Otero Candelera (Sevilla)
Elvira Pérez Escolano (Jerez de la Frontera)
Florencio Quero Valenzuela (Granada)
Ignacio Rodríguez Blanco (Badajoz)
Francisco Rodríguez Panadero (Sevilla)
M^a Auxiliadora Romero Falcón (Sevilla)
Ana Dolores Romero Ortiz (Granada)
Pedro José Romero Palacios (Granada)
Beatriz Romero Romero (Sevilla)
Fernando Romero Valero (Cádiz)
Miguel Rosales Jaldo (Málaga)
Ángel Salvatierra Velázquez (Córdoba)
M^a Angeles Sánchez Armengol (Sevilla)
Juan Sánchez Navarro (Sevilla)
Francisco Santos Luna (Córdoba)
Dolores Sebastián Gil (Málaga)
Agustín Sojo González (Cáceres)
J. Gregorio Soto Campos
(Jerez de la Frontera)
José M. Vaquero Barrios (Córdoba)
Rosa Vázquez Oliva (Huelva)
Rosario Ysamat Marfá (Córdoba)

Redacción y administración

Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur
Secretaría Técnica
C/ Virgen de la Cinta, 21
Edificio Presidente B-2, 11° C. 41011 Sevilla
Tel.: 954 28 27 37 – Fax: 954 27 60 80
e-mail: neumosur@neumosur.net
http://www.neumosur.net

© Copyright 2014 Asociación de Neumología y
Cirugía Torácica del Sur
Reservados todos los derechos

Diseño maquetación: Neumosur

Revista Española de Patología Torácica es el Órgano Oficial de la
Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur.
Incluida en el Índice Médico Español.

Publicación trimestral, de difusión nacional, con cuatro números
al año.

Foro que incluye artículos sobre ciencia básica y enfermedades
médicas y quirúrgicas del tórax.

Revista Española de Patología Torácica se distribuye
exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Todos los artículos se someten a crítica, por dos revisores, antes
de su aceptación para publicación.

La Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur no com-
parte necesariamente las opiniones vertidas en la revista.

Título clave: Rev Esp Patol Torac
Depósito Legal. S. 872-2009
ISSN: 1889-7347

Suplemento 1. Junio, 2014

SUMARIO

Introducción	8
Neumococo y neumonía neumocócica	9
Vacuna antineumocócica	11
Enfermedades respiratorias crónicas:	15
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	15
Asma bronquial	15
Tabaquismo	15
Otras enfermedades respiratorias crónicas: fibrosis pulmonar, neumoconiosis, fibrosis quística y bronquiectasias	16
Puntos clave	17
Recomendaciones de la vacuna antineumocócica en el adulto inmunocompetente con enfermedad respiratoria crónica y en fumadores con riesgo para padecer enfermedad neumocócica invasiva	17

RECOMENDACIÓN DE LA VACUNA ANTINEUMOCÓCICA EN LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS CRÓNICAS

AUTORES

Francisco Casas Maldonado

Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur (NEUMOSUR).

Inmaculada Alfageme Michavila

Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur (NEUMOSUR).

Vidal S. Barchilón Cohen

Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFYC).

José Ignacio Peis Redondo

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN-Andalucía).

Diego A. Vargas Ortega

Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG-Andalucía).

Este documento está avalado por las 4 sociedades científicas indicadas.

RESUMEN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda que tiene una incidencia de 3 - 8 casos/1.000 habitantes, y aumenta con la edad y las comorbilidades. El neumococo es el microorganismo más frecuentemente implicado en la NAC en los adultos (30 - 35%).

El 40% de los pacientes con NAC requieren ingreso hospitalario y alrededor del 10% necesitan ser admitidos en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Las formas más graves de infección neumocócica se incluyen en la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), que agrupa a los casos de bacteriemia (asociadas o no a neumonía), meningitis, pleuritis, artritis, peritonitis primaria y pericarditis.

En la actualidad, el mayor problema con el neumococo es la aparición de resistencias a los agentes antimicrobianos y su elevada morbimortalidad, a pesar del uso de antibióticos apropiados y de un tratamiento médico correcto. Ciertas condiciones médicas subyacentes aumentan el riesgo de ENI y de sus complicaciones, destacando, desde el punto de vista neumológico, el tabaquismo y las enfermedades respiratorias crónicas.

La enfermedad neumocócica, según la OMS, es la primera causa de muerte prevenible en el mundo en niños y adultos. Entre las estrategias para prevenir la ENI se encuentra la vacunación. La OMS considera esencial y prioritaria su introducción e implementación frente al neumococo, de forma universal, en todos los países. Actualmente disponemos de 2 vacunas antineumocócicas para el adulto: la polisacárida de 23 serotipos (VNP23) y la conjugada de 13 serotipos (VNC13).

Las sociedades científicas aquí representadas han trabajado para elaborar unas recomendaciones, basadas en la evidencia científica actual, respecto a la vacunación antineumocócica en el adulto inmunocompetente con enfermedad respiratoria crónica y en fumadores con riesgo de padecer ENI.

Palabras clave: enfermedad neumocócica invasiva, neumococo, streptococcus pneumoniae, vacunación antineumocócica, adulto, grupo de riesgo, recomendaciones, enfermedad respiratoria crónica, EPOC, asma, fibrosis pulmonar idiopática, bronquiectasias, fibrosis quística, tabaquismo.

Recibido: 18 de mayo de 2014. Aceptado: 11 de junio de 2014.

Francisco Casas Maldonado
franciscocasas@neumosur.net

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda, que tiene una incidencia que oscila entre 3 y 8 casos por 1.000 habitantes/año. Esta incidencia aumenta con la edad y las comorbilidades, con unas tasas en Europa y América del Norte que varían desde 30 a 100 casos/100.000 personas/año, según la población estudiada y las pruebas diagnósticas utilizadas¹.

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es el microorganismo más frecuentemente implicado en la NAC en los adultos, donde está presente en el 30 - 35% de los casos^{2,3}.

El 40% de los pacientes con NAC requieren ingreso hospitalario y alrededor del 10% necesitan ser admitidos en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Las formas más graves de infección neumocócica se incluyen en la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), que agrupa a los casos de bacteriemia (asociadas o no a neumonía), meningitis, pleuritis, artritis, peritonitis primaria y pericarditis. No obstante, el problema está infravalorado, dado que se estima que para cada caso de NAC bacteriémica hay 3 casos de NAC no bacteriémica⁴.

En la actualidad, el mayor problema con el neumococo es la aparición de resistencias a los agentes antimicrobianos⁵ y su elevada morbimortalidad, ya que, a pesar del uso de antibióticos apropiados y de un tratamiento médico correcto, la mortalidad global de la NAC está alrededor del 10%, siendo del 30 - 40% en población de edad avanzada con ENI². En pacientes ingresados en una UCI⁶, la mortalidad es del 36% y del 50% en mayores de 64 años⁷. Aunque, como se indica, las tasas más altas se dan entre los lactantes, niños menores de 2 años y personas mayores de 65 años^{6,8,9}, la presencia de ciertas condiciones médicas subyacentes aumenta el riesgo de ENI y de sus complicaciones^{9,10-14}, destacando desde el punto de vista neumológico el tabaquismo y las enfermedades respiratorias crónicas.

Un estudio prospectivo multicéntrico de vigilancia hospitalaria de la ENI, realizado en España en 2010 - 2011¹⁵, muestra que el 93% de los 191 pacientes incluidos presentaba al menos una comorbilidad: el 21,9% antecedentes de hepatopatía crónica; el 20,8% de neoplasias; el 18% de EPOC; el 18% de diabetes mellitus; el 15,7% de enfermedad cardíaca crónica y el 14% de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De forma global, el 44% de los pacientes refería alguna condición de inmunosupresión. La tasa de mortalidad global estimada fue del 14% y la edad media de 62 años¹⁶.

La ENI es un grave problema en adultos con deter-

minadas enfermedades (tabla 1)¹⁴ que les hacen más susceptibles a la infección y favorecen la aparición de cuadros de mayor gravedad, con una elevada morbimortalidad pese al tratamiento médico correcto, todo lo cual hace de la ENI un importante problema de salud pública. Según la OMS, la enfermedad neumocócica es la primera causa de muerte prevenible en el mundo en niños y adultos. Entre las estrategias para prevenirla se encuentra la vacunación y la OMS considera esencial y prioritaria, su introducción e implementación frente al neumococo, de forma universal, en todos los países¹¹.

Actualmente, disponemos de 2 vacunas antineumocócicas para el adulto: la polisacárida y, desde junio de 2010, se encuentra disponible en España la conjugada. La vacuna neumocócica polisacárida contiene 23 serotipos (VNP23) y se emplea en mayores de 2 años de edad desde hace varias décadas. Las coberturas vacunales en estos grupos de riesgo son más bajas de lo deseable, ya que la VNP23 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 neumocócica conjugada contiene 13 serotipos (VNC13), puede emplearse desde lactantes hasta la edad adulta (la indicación en mayores de 18 años ha recibido la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en julio de 2013)^{17,18}, induce memoria inmunológica y genera una respuesta inmunitaria más potente que la VNP23.

Las sociedades científicas aquí representadas han trabajado para elaborar unas recomendaciones, basadas en la evidencia científica actual, respecto a la vacunación antineumocócica en el adulto inmunocompetente con enfermedad respiratoria crónica y en fumadores con riesgo de padecer ENI. Este documento pretende exponer, de forma sencilla y clara, las bases para las recomendaciones de la vacunación antineumocócica en este grupo de pacientes, en los que la VNC13 podría ser beneficiosa. Se actualizará cuando dispongamos de nuevas evidencias científicas y estará accesible en internet a través de las páginas web de las sociedades científicas participantes.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Streptococcus pneumoniae es un coco gram positivo, que presenta una cápsula polisacárida como factor de virulencia más importante². El reservorio del neumococo son los seres humanos y coloniza con frecuencia la nasofaringe sin causar síntomas. La prevalencia del estado de portador oscila entre el 38 - 60% en los niños en edad preescolar, entre el 29 - 35% en

edad escolar y entre el 18 - 29% en adultos jóvenes^{6,19}.

Se distinguen más de 93 serotipos, según la estructura química y antigénica de los polisacáridos capsulares, aunque sólo de 15 a 20 causan la mayoría de las enfermedades neumocócicas en el mundo^{20,21}. El polisacárido capsular es el principal factor de virulencia y de patogenicidad del neumococo, e induce la producción de anticuerpos protectores específicos en el huésped. El polisacárido capsular desempeña un papel relevante en la biología de esta bacteria y en la fisiopatología de las enfermedades que produce, ya que la protege de la fagocitosis por polimorfonucleares neutrófilos y macrófagos, e impide que los anticuerpos y el complemento lleguen a las estructuras internas²². No todos los serotipos producen enfermedad. El 85% de los aislados procedentes de muestras de enfermos se agrupan en 17 serotipos y 6 de ellos (19, 6, 3, 23, 14 y 9) son los responsables del 60% de las enfermedades neumocócicas. Los distintos serotipos se comportan de manera diferente en cuanto a su capacidad antigénica, virulencia, capacidad colonizadora, cuadro clínico que producen y sensibilidad a los antibióticos (el 80% de los neumococos con resistencias antibióticas pertenecen a sólo cinco serotipos). Además, la incidencia de los distintos serotipos es variable según la edad, la estación del año y el área geográfica. Por todo ello, las vacunas neumocócicas desarrolladas hasta la fecha están basadas en los polisacáridos capsulares^{20,21,23}.

El neumococo produce colonización asintomática de la nasofaringe (portador) y su importancia en el ser humano se debe a que puede desencadenar gran variedad de síndromes infecciosos, entre los que destacan formas graves de ENI (neumonía con bacteriemia, meningitis o septicemia) que pueden causar la muerte del paciente²⁴. La transmisión se produce desde portadores del microorganismo a los convivientes. El periodo de transmisión dura hasta que las secreciones de las vías respiratorias altas ya no contienen un número considerable de neumococos, lo cual suele ocurrir en las 24 horas siguientes a la instauración de un tratamiento antibiótico eficaz. Factores como el hacinamiento, la estación del año y la presencia de otras infecciones del tracto respiratorio influyen en esta transmisión. La incidencia de infecciones neumocócicas es mayor durante el invierno y al comienzo de la primavera, cuando las infecciones respiratorias son más frecuentes^{1,20,23}. Los brotes epidémicos son excepcionales²⁵.

Las personas mayores de 65 años, así como aquellas otras que padecen alguna patología crónica, reflejada en la tabla 1, presentan un mayor riesgo de infección¹⁴. La susceptibilidad de las personas de edad

avanzada a la neumonía neumocócica podría reflejar el envejecimiento del sistema inmune, especialmente la disminución de la producción de inmunoglobulinas. La mortalidad por NAC neumocócica varía según la edad y oscila entre un 5 - 10% en personas de todas las edades, y el 10 - 30% en mayores de 65 años. El neumococo ha sido el principal microorganismo productor de enfermedades invasoras en España durante el periodo 1993 - 1998. Las infecciones invasoras causadas por este microorganismo sufrieron un incremento a partir del año 1995, afectando más a los mayores de 64 años, seguidos por los de 45 a 64 años. La mortalidad por ENI es del 16 - 36% en adultos, aumentando al 28 - 51% si se considera a los mayores de 65 años²⁶.

NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD POR NEUMOCOCO

El neumococo es el agente patógeno más frecuentemente identificado en la NAC, estando implicado en el 30 - 35% de los casos^{2,3}. La incidencia de NAC en nuestro país en mayores de 65 años se estima en 14 casos por 1.000 personas-año (IC 95% 12,7 - 15,3) y aumenta con la edad (29,4 casos por 1.000 personas-año en mayores de 85 años). Además, genera un importante impacto sanitario, ya que hasta el 75% de los casos requiere de ingreso hospitalario²⁷.

La tasa anual de incidencia estimada de hospitalizaciones por NAC en España durante el periodo 2003 - 2007 fue de 6,27 casos/1.000 habitantes en mayores de 50 años y de 10,29 casos/1.000 habitantes en mayores de 65, sin diferencias en las tasas de incidencia, mortalidad o letalidad a lo largo del periodo²⁸. Las variables asociadas significativamente a la hospitalización por NAC para el periodo 2008 - 2009, según un estudio de Badalona, fueron la hepatopatía crónica (OR 5,9), el ictus (OR 5,9), la demencia (OR 3,5), la EPOC (OR 2,9) y la diabetes mellitus (OR 1,9). En este estudio, el patógeno más frecuentemente identificado fue el neumococo (57,5%; 34,7% en los pacientes ambulatorios y 71,9% en los hospitalizados)²⁹. Determinar la mortalidad por NAC es muy complejo. En el ámbito de la Atención Primaria es inferior al 1% y a nivel hospitalario fluctúa entre el 5,7 - 14%, llegando hasta el 50% en pacientes ingresados en UCI³⁰.

ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA

La ENI es la forma más grave de enfermedad neumocócica y se define como la presencia de neumococo en sangre, líquido cefalorraquídeo u otro fluido

normalmente estéril³¹. Las tasas de incidencia más elevadas se dan en los grupos de edad extremos de la vida²⁷. En nuestro país, en el periodo 2007 - 2009, la incidencia en menores de 2 años fue de 49,79 casos/10⁵ habitantes y de 20,76 casos/10⁵ a partir de los 65 años³². La ENI se presenta de diferentes formas clínicas, siendo la neumonía bacteriémica la forma más frecuente. En el adulto, el 60 - 87% de todos los casos de bacteriemia neumocócica son atribuibles a neumonías.

En el estudio ODIN (estudio prospectivo español, multicéntrico, de vigilancia hospitalaria de la ENI), que incluyó a 637 pacientes en el periodo 2010 - 2013, el 33,5% de los casos presentó una neumonía no complicada, el 37,8% una neumonía complicada (definida como neumonía con derrame pleural, y/o empiema, y/o afectación multilobar), el 11,2% una meningitis, el 8,2% una bacteriemia sin foco, el 3,7% peritonitis y el 5,5% otras formas clínicas. La edad media fue de 63 años, pero hay que destacar que más del 50% eran

menores de 65 años. Respecto al lugar de adquisición, el 77,7% fue comunitaria, el 15,4% asociada a cuidados de salud y un 6,9% nosocomial³³. Además de la edad, se ha descrito que determinadas condiciones y enfermedades concomitantes subyacentes aumentan el riesgo de ENI y su evolución. Entre ellas, destacan aquellas condiciones médicas que conllevan un estado de déficit inmunitario (tabla 1)¹⁴.

Una revisión de las historias clínicas de más de 22.000 pacientes hospitalizados por ENI en Inglaterra y Gales en 2008 y 2009 (tabla 2), muestra que los principales factores de riesgo para padecer ENI en el grupo de edad entre 16 y 64 años son la infección por VIH, la hepatopatía crónica, la enfermedad respiratoria crónica y la inmunodepresión en comparación con sujetos sanos, en los que estimaron una tasa de incidencia de 5,2 casos/10⁵ habitantes¹³. Respecto a los sujetos de edad igual o superior a 65 años, el mayor riesgo se correspondió con los que padecían inmunodepresión.

Tabla 1: Condiciones médicas subyacentes que aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (tomado de Picazo et al¹⁴).

1.	Inmunodeficiencia/Inmunosupresión: enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas, implantes cocleares, tratamiento quimioterápico o inmunosupresor, infección por virus de la inmunodeficiencia humana.
2.	Asplenia anatómica o funcional.
3.	Hepatopatía crónica/cirrosis.
4.	Enfermedad respiratoria crónica, cardiovascular y diabetes mellitus.
5.	Tabaquismo y alcoholismo.

Tabla 2: Odds ratio y tasas de incidencia/10⁵ habitantes por grupos de edad, según patología de base, en más de 22.000 pacientes hospitalizados por ENI en Inglaterra y Gales en 2008-2009 (tomado de Van Hoek et al¹³).

	2 - 15 años		16 - 64 años		≥ 65 años	
	TI	OR	TI	OR	TI	OR
Sano	3,9	1	5,2	1	17,9	1
Asplenia anatómica o funcional	19	4,7	12	2,3	13	0,7
Enfermedad respiratoria crónica	50	12,7	91	16,8	91	5,1
Enfermedad cardíaca crónica	16	4,1	36	6,9	54	3
Enfermedad renal crónica	46	11,7	34	6,5	16	0,9
Diabetes	15	3,8	24	4,6	41	2,3
Inmunosupresión	162	41	88	17,1	209	11,7
Infección por VIH	398	100	316	61,2	95	5,3

ENI: enfermedad neumocócica invasiva; OR: odds ratio; TI: tasas de incidencia/10⁵ habitantes; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA

Las vacunas son preparados biológicos (proteínas, polisacáridos o ácidos nucleicos), compuestos fundamentalmente por antígenos de los microorganismos patógenos, capaces de inducir y producir una inmunoprotección (anticuerpos y/o inmunidad mediada por células) en un individuo sano susceptible de padecer la enfermedad, mediante la generación de respuestas inmunitarias específicas protectoras dirigidas a inactivar, destruir o suprimir el agente infeccioso patógeno³⁴. Disponemos de dos vacunas antineumocócicas (tabla 3) que desde su origen presentan aspectos diferenciales, que van a condicionar los resultados en eficacia y seguridad en función de sus diferentes mecanismos de acción:

a.- Vacuna neumocócica de polisacáridos capsulares 23-valente: VNP23 se elabora a partir de los polisacáridos purificados presentes en la cápsula de 23 de los serotipos más frecuentes causantes de infección neumocócica comunitaria en adultos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), y que representan el 85 - 90% de los serotipos de neumococo causantes de ENI³⁵. VNP23 induce una respuesta inmune independiente de células T en el 80% de los adultos sanos, aunque con distinta magnitud, según los serotipos incluidos en la vacuna, la edad y las co-morbilidades del sujeto vacunado³⁶. Sus recomendaciones de uso se establecieron por el comité asesor sobre prácticas en inmunización (ACIP) en 2010³⁷. Esta vacuna está recomendada para todas las personas adultas a partir de los 65 años, o aquellos mayores de 2 que presentan algún factor de riesgo para ENI^{38,39}.

VNP23 está disponible en España desde 1999 con dos presentaciones comerciales, Pneumo23® (Sanofi/Pasteur/Merck Sharp & Dohme) y Pneumovax® (Merck Sharp & Dohme/Rovi) (tabla 3), y se administra en una única dosis de 0,5 ml por vía intramuscular (adultos y niños mayores de 2 años)³⁸. La administración de VNP23 es segura y no comporta mayores inconvenientes que la reacción local, o raramente síntomas generales⁴⁰. Actualmente, se recomienda una única revacunación a los vacunados de hace más de 5 años, mayores de 60 años y a personas de cualquier edad con alto riesgo de ENI^{14,38}. Las siguientes limitaciones condicionan la eficacia de la VNP23^{14,41}:

- Ausencia de memoria inmunitaria: los polisacáridos son antígenos reconocidos por el sistema inmunitario mediante las inmunoglobulinas de superficie de los linfocitos B, sin intervención de

las células T. El linfocito B estimulado, desarrolla una respuesta primaria, que se caracteriza por una producción lenta de anticuerpos con escasa avidéz y afinidad por el antígeno. Tras el contacto del linfocito B con el antígeno, no queda ningún recuerdo en el sistema inmunitario y, en el mejor de los casos, ante un nuevo contacto con el mismo antígeno, se producirá una respuesta similar a la inicial.

- Inducción del fenómeno de tolerancia inmunitaria o hiperrespuesta con las revacunaciones: la respuesta inmune a la revacunación frente a la mayoría de los serotipos es inferior a la observada después de la primovacunación. Por ello, la segunda dosis de la vacuna no se considera un refuerzo.
- No actúa sobre la colonización nasofaríngea y por lo tanto no confiere protección significativa frente a las infecciones neumocócicas de la mucosa, ni frente a la disminución de cepas neumocócicas resistentes a los antibióticos.

Los estudios de eficacia clínica realizados en los últimos 30 años, incluyendo metaanálisis, no han sido concluyentes, debido a la heterogeneidad de la metodología aplicada y a que la mayor parte de ellos no han valorado la calidad de los ensayos^{42, 43, 44}. En estudios observacionales, VNP23 muestra una efectividad en la prevención de la ENI en adultos sanos inmunocompetentes del 50 - 80%, sin demostración concluyente de protección frente a la neumonía no bacteriémica⁴⁵. Respecto a poblaciones pertenecientes a grupos de riesgo, otro metaanálisis⁴⁴ que evalúa 18 ensayos clínicos, aleatorizados y controlados y 7 estudios observacionales no controlados, muestra que, si bien la eficacia estimada de VNP23 en adultos sanos frente a la prevención de la ENI fue de un 74% (IC 95% 56 - 85%), en pacientes de riesgo no hubo evidencia de protección frente a la neumonía por todas las causas, ni redujo la mortalidad. En otro metaanálisis tampoco se observó en pacientes con EPOC una disminución de las agudizaciones (OR 0,58; IC 95% 0,3 - 1,1), neumonía de todas las causas (OR 0,72; IC 95% 0,5 - 1,0) o visitas al hospital por infecciones del tracto respiratorio superior (OR 1,29; IC 95% 0,68 - 2,47) o inferior (OR 1,00; IC 95% 0,75 - 1,33)⁴⁶, no se evidenció protección frente a exacerbaciones.

En países con altas coberturas vacunales, como el Reino Unido, en el que en el año 2003 se amplió la vacunación a todos los adultos de 65 años o mayores (75% de la población vacunada en 2009 y 2010), la efectividad vacunal observada en el periodo 2003 -

2010 fue significativamente mejor para la población más joven, los adultos entre 65 y 74 años y los pacientes sin enfermedad de base. No se observó protección para la población con patología de base ni para la población mayor de 75 años. Dos años después de la vacunación, no se demostró protección para 20 de los 23 serotipos, siendo sólo significativa para los serotipos 7F, 9N y 14⁴⁷.

b.- Vacuna neumocócica de polisacáridos conjugados 13-valente: VNC13 se elabora a partir de los 7 polisacáridos capsulares presentes en la vacuna neumocócica de polisacáridos conjugados 7-valente (VNC7), que son 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, más 6 polisacáridos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A)⁴⁸, todos ellos conjugados con la proteína transportadora CRM (*Corynebacterium Diphtheriae Proteína CRM 197*), que son responsables del 50 - 76% de los casos de ENI en adultos de 50 años de edad o mayores⁴⁹. Ambas vacunas, conjugada y polisacárida, comparten 12 serotipos, mientras que la conjugada incluye el serotipo 6A (y 6C, por protección cruzada del 6A), que no se encuentra en la polisacárida. VNP23 contiene 11 serotipos no existentes en la conjugada⁴¹ (tabla 3). En España, datos del periodo 2010 - 2012 indican que la cobertura para los serotipos de VNC13 es del 63% en adultos inmunocompetentes y del 45% en adultos inmunocomprometidos. Los serotipos más frecuentemente identificados fueron el 3 (11,2%), 19A (8,9%) y 7F (8,3%)^{14, 50}. El porcentaje de casos de ENI cubiertos por los tres tipos diferentes de vacunas antineumocócicas en mayores de 18 años¹⁰ se recoge en la figura 1, y en la figura 2 la cobertura de serotipos de la VNC13 y la VNP23 en los aislados de neumococos de ENI en adultos mayores de 18 años, recibidos en el Laboratorio de Referencia de Neumococos en el periodo 2000 - 2011⁵¹. En el año 2011, la diferencia de cobertura de serotipos de la VNC-13 y la VNP-23 era tan solo del 15,5%^{41, 51}.

La VNC13 induce una respuesta inmune T-dependiente y, a diferencia de la vacuna polisacárida, genera memoria inmunológica⁵³. Además, se produce una respuesta de anticuerpos IgA en las mucosas, que reduce la colonización nasofaríngea por los serotipos presentes en la vacuna y genera una inmunidad de grupo, que dificulta la adquisición de nuevos portadores y de futuros enfermos¹⁴.

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, en su resolución de 17 de julio de 2012, autorizó la inmunización activa con VNC13 para la prevención de la ENI en adultos de 50 años o más, con cargo a fondos públicos del Sistema Nacional de Salud, en pacientes

con: inmunosupresión, enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas, tratamiento quimioterápico e infección por VIH. Tras la reciente opinión positiva del *Committee for Medicinal Products for Human Use* de la EMA¹⁷, la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, en su resolución de 30 de Mayo de 2013, ha ampliado estas indicaciones a adultos entre 18 años y 49 años¹⁸. Algunas comunidades autónomas han aceptado las mencionadas indicaciones y el rango etario¹⁴.

En adultos se precisa de una sola dosis, independientemente de las comorbilidades, sin ser necesaria en la actualidad una dosis de recuerdo¹⁴. VNC13 genera una respuesta inmunitaria más potente que VNP23 frente a la mayoría de los 13 serotipos en ella incluidos. La administración de VNC13 puede realizarse a partir de las 6 semanas de vida, es segura y no comporta mayores inconvenientes que la reacción local, o raramente síntomas generales. Los sujetos mayores de 65 años comunicaron menos reacciones adversas que los más jóvenes, independientemente del estado de vacunación previo con VNP23⁴⁸.

En España se ha observado tras el uso de VNC13, una reducción significativa en la tasa de incidencia de hospitalizaciones por ENI del 55% en niños menores de 15 años y del 63% en los niños entre 12 y 24 meses⁵⁴. La reducción observada es dependiente del serotipo, al igual que se evidenció con VNC7, con un descenso en la tasa de incidencia de ENI en la Comunidad de Madrid por los 13 serotipos vacunales del 67% ($p < 0,001$), fundamentalmente a expensas del serotipo 19A (87%, $p < 0,001$) y del serotipo 1 (47%, $p < 0,01$)⁵⁴. Respecto al impacto sobre la reducción dependiente de la forma clínica, 2 años después de su inclusión se ha observado un descenso significativo en las hospitalizaciones por neumonía bacteriémica (74%), de la neumonía complicada con derrame pleural (45%) y de la meningitis (54%). Estos datos son similares a los observados en EE.UU. o Reino Unido⁵⁵.

Los datos clínicos sobre inmunogenicidad y seguridad han sido obtenidos de estudios realizados en más de 6.000 adultos de entre 50 y 95 años de edad, incluyendo a mayores de 65 años vacunados con una o más dosis de VNP23. Se utilizaron los títulos de anticuerpos funcionales OPA (actividad opsonofagocítica) específicos de serotipo, como medida para evaluar la eficacia potencial de VNC13 en ENI y NAC. En cada estudio se incluyeron adultos sanos e inmunocompetentes con enfermedades crónicas (respiratorias, hepáticas [incluyendo hepatopatía alcohólica], cardiovasculares, renales y diabetes mellitus) y con

hábitos como tabaquismo o ingesta de bebidas alcohólicas, que se han descrito como factores de riesgo para la infección neumocócica. Estos estudios fundamentan la indicación actual de la VNC13 en sujetos mayores de 50 años^{48, 56, 57}. La ficha técnica aprobada por la *Food and Drug Administration* incluye, además de la ENI, la indicación para prevención de la NAC en adultos de 50 años o más⁵⁸. En el estudio pivotal realizado en adultos que no habían recibido previamente la VNP23, se incluyeron sujetos de 60 a 64 años, a los que se asignó aleatoriamente recibir una dosis de VNC13 o VNP23, y de 50 a 59 años que recibieron una única dosis de VNC13. Un mes después de la vacunación, en los sujetos de 60 a 64 años se demostró no inferioridad de la respuesta inmune funcional para los 13 serotipos y superioridad para 9 serotipos⁵⁶. Al comparar las respuestas inmunes obtenidas tras una única dosis de la VNC13 en los dos grupos de edad, se observó que en los adultos de 50 a 59 años las respuestas eran mayores para 9 de los 13 serotipos que las obtenidas en el grupo de 60 a 64 años, lo que pone de manifiesto que la edad es un factor importante en la respuesta inmune de los sujetos^{56, 58}.

Se realizó una ampliación del estudio inicial con

objeto de evaluar la respuesta a una segunda dosis de VNC13 o de VNP23, administrada a los 3,5 - 4 años. Los resultados obtenidos al mes de la segunda dosis de VNC13 o de VNP23 evidenciaron una mayor respuesta inmune para la mayoría de los serotipos comunes en las cohortes que habían recibido inicialmente VNC13^{57, 58}. Estos resultados indican que la VNC13 estimula al sistema inmune para que genere una respuesta booster ante una segunda administración de cualquiera de las dos vacunas y, por tanto, que la VNC13 genera memoria inmunológica. Por el contrario, cuando los sujetos se vacunaron y revacunaron con VNP23, las respuestas inmunológicas obtenidas, en comparación con la primera dosis, fueron más bajas para 8 de los 12 serotipos^{57, 58}.

En el estudio pivotal, realizado en adultos de al menos 70 años de edad, que habían sido vacunados con VNP23 al menos 5 años antes, se compararon los títulos de anticuerpos funcionales OPA obtenidos un mes después de haber recibido una dosis única de VNC13 o de VNP23. Las respuestas inmunes obtenidas tras la administración de VNC13 fueron no inferiores significativamente para 12 serotipos y superiores para 10 de los serotipos comunes y para el 6A, a las obtenidas con la VNP23⁵⁹.

Tabla 3: Vacunas antineumocócicas disponibles en España.

Nombre	Conjugación	Serotipos	Laboratorio
VNC13: Prevenar 13®	CRM197	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F	Pfizer Inc
Synflorix®	Proteína D de <i>Haemophilus influenzae</i> no tipable, toxoide tetánico y toxoide diftérico	1, 4, 5, 6B, 7F, 9F, 14, 18C, 19F y 23F	GSK
VNP23: (1) Pneumovax 23® (2) Pneumo 23®	Ninguna	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F	MSD/Rovi (1) Sanofi/Pasteur/ MSD (2)

VNC13: vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos; CRM 197: *Corynebacterium Diphtheriae* Proteína CRM 197; VNP23: vacuna neumocócica polisacárida de 23 serotipos; GSK: GlaxoSmithKline; MSD: Merck Sharp & Dohme.

Tabla 4: Riesgo de ENI por grupos de edad según patología respiratoria (adaptado de Inghammar et al⁷⁵).

Patología respiratoria	18 - 59 años		60 - 79 años		≥ 80 años	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
EPOC	10,3	5,8 - 18	6,3	5,1 - 7,8	4,0	3,0 - 4,8
Asma	4,9	3,0 - 7,8	1,9	1,3 - 2,9	1,5	0,9 - 2,7
Fibrosis pulmonar	6,5	1,1 - 39,1	11,6	3,9 - 34,4	4,4	1,5 - 12,6

ENI: enfermedad neumocócica invasiva; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

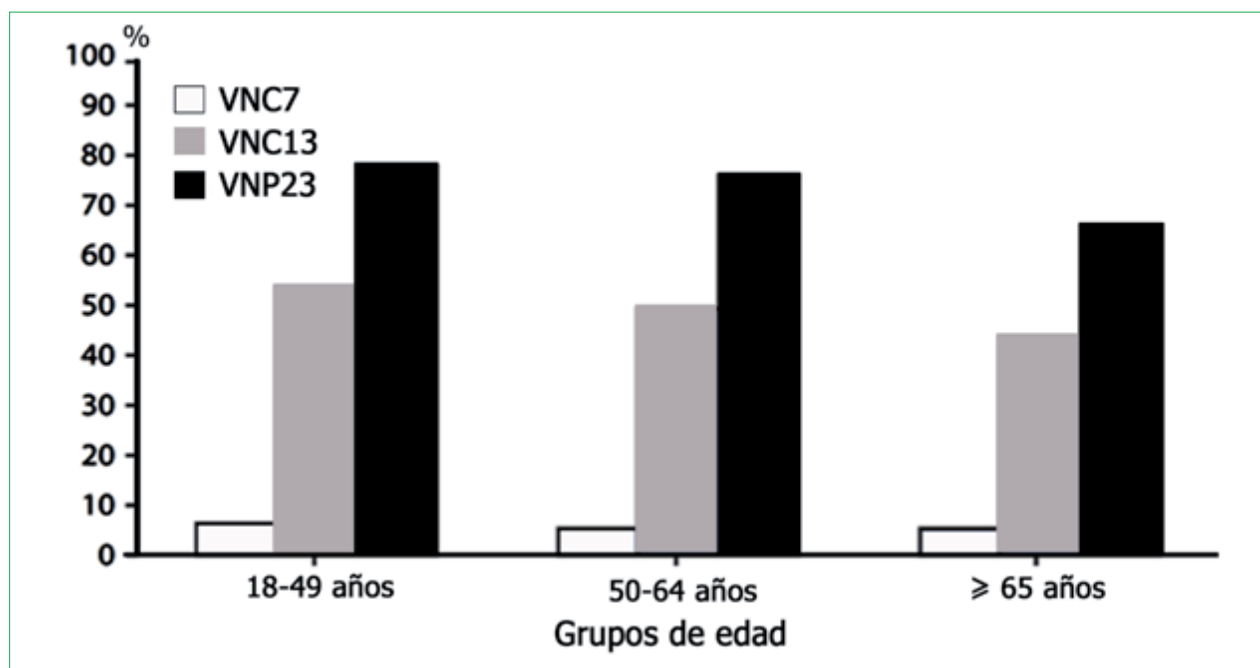


Figura 1. Porcentaje de casos de ENI cubiertos por los tres tipos diferentes de vacunas antineumocócicas en mayores de 18 años (adaptado de Morb Mortal Wkly Rep¹⁰).

ENI: enfermedad neumocócica invasiva; VNC7: Vacuna neumocócica conjugada de 7 serotipos; VNC13: Vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos; VNP23: vacuna neumocócica polisacárida de 23 serotipos.

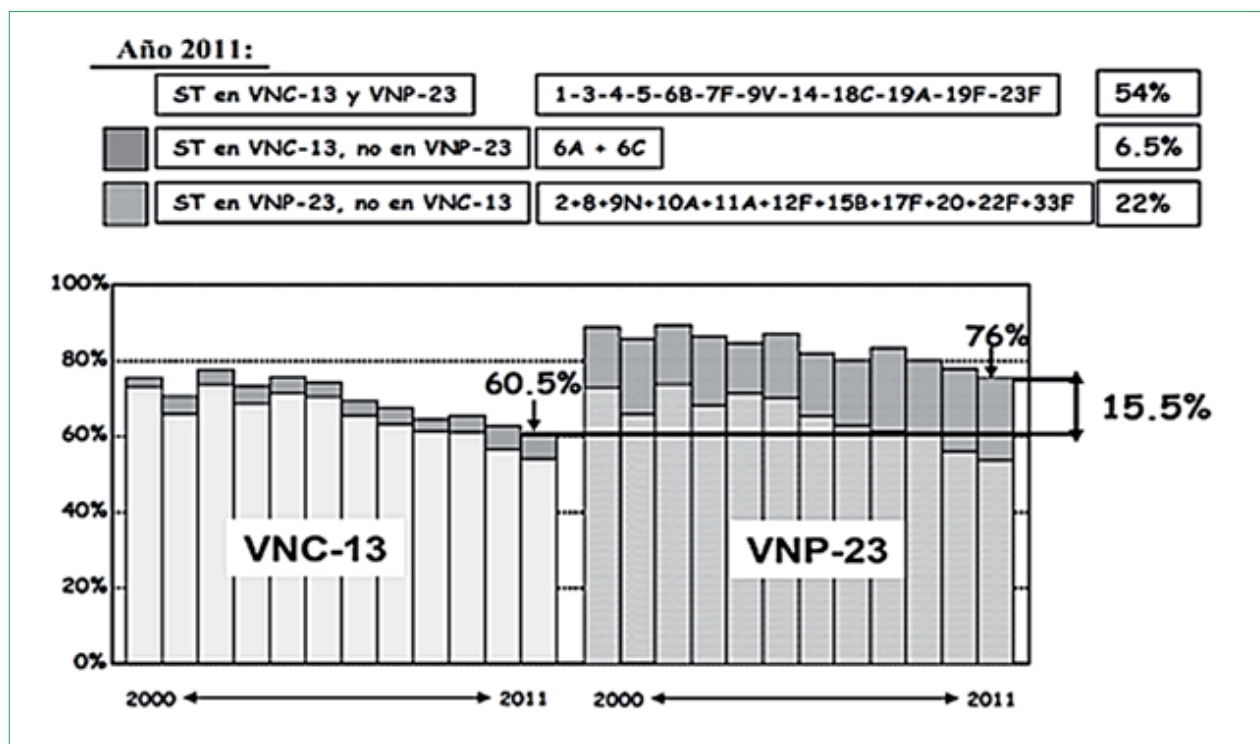


Figura 2. Comparación de la cobertura de serotipos de la VNC13 y la VNP23 en los aislados de neumococos de ENI en adultos mayores de 18 años, recibidos en el laboratorio de referencia de neumococos en el periodo 2000-2011 (adaptado de Recomendaciones de vacunación neumocócica en el adulto por indicación médica⁴¹).

ENI: enfermedad neumocócica invasiva; ST: serotipos; VNC13: vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos; VNP23: vacuna neumocócica polisacárida de 23 serotipos.

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS CRÓNICAS

Desde el año 1992, se recomienda la vacunación con VPN23 en pacientes mayores de 65 años y en aquellos grupos de riesgo con mayor probabilidad de sufrir infección neumocócica, entre los que se encuentran las enfermedades respiratorias crónicas, como la EPOC, bronquiectasias, fibrosis quística, fibrosis pulmonar intersticial y neumoconiosis⁶⁰.

En un análisis de 22.000 pacientes que habían tenido ENI, realizado por Van Hoek¹³ en Inglaterra y Gales, entre los años 2002 a 2009, en los que ya se había introducido la vacuna conjugada de 7 serotipos tres años antes, los grupos con mayor riesgo para presentar ENI eran los sujetos que previamente tenían enfermedad crónica hepática, inmunosupresión y enfermedad crónica respiratoria. Casi todos los estudios que evalúan los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de la ENI, incluyen las enfermedades crónicas respiratorias como un factor común y no distinguen entre las distintas entidades. Esto es debido, en parte, a que un elevado número de ellos son retrospectivos y no es posible disponer de mayor información que ayude a delimitar el tipo de enfermedad respiratoria. Sin embargo, hay algunas enfermedades respiratorias más frecuentes de las que si disponemos información.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es donde hay más evidencias y donde se han llevado a cabo más estudios en relación con las infecciones respiratorias de vías bajas, el papel que estas desempeñan en la evolución de la EPOC y, concretamente, sobre el que juega el neumococo en las exacerbaciones agudas y su participación etiológica en las neumonías.

Los mecanismos de defensa locales en los pacientes con EPOC están alterados, permitiendo que gérmenes que, en condiciones normales, serían eliminados, puedan persistir colonizando la vía aérea de forma crónica⁶¹. Aunque inicialmente se apuntaba a gérmenes gram negativos casi exclusivamente, los recientes estudios del microbioma han mostrado en estos pacientes una gran diversidad de bacterias y se han identificado, en muestras obtenidas de varias localizaciones del árbol bronquial, tal como el esputo, aspirado bronquial, lavado broncoalveolar o mucosa bronquial, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Acinetobacter*, *Fusobacterium*, y *Neisseria*, entre los más frecuentes⁶².

Estudios epidemiológicos apuntan a una mayor frecuencia de neumonías en los pacientes con EPOC, a lo que contribuiría, además de la toxicidad local producida por el tabaco como causa más frecuente

de EPOC, la edad avanzada a la que suele debutar clínicamente la enfermedad y el excesivo uso de corticoides inhalados en gran número de estos pacientes.

Conscientes de la importancia de las infecciones respiratorias en los pacientes con EPOC, una medida recomendada en las guías de práctica clínica es la prevención de las mismas. La vacunación antigripal se recomienda desde hace tiempo y en los últimos años se ha añadido a estas recomendaciones la prevención de la infección neumocócica. Durante muchos años, se ha recomendado la VNP23 y recientemente lo ha sido la vacuna conjugada de 13 serotipos.

Asma bronquial: inicialmente el asma no se consideraba como un factor de riesgo favorecedor del desarrollo de ENI. Sin embargo, en un estudio caso – control, llevado a cabo en 635 sujetos⁶³ con ENI y 6.350 controles, de los cuales el 18% y 8% respectivamente padecían asma, se observó un incremento del riesgo de padecer ENI en los pacientes asmáticos respecto a los controles (OR 2,4; IC 95% 1,9 - 3,1). Este incremento podía variar según la diferente intensidad del asma. En este mismo estudio, al analizar únicamente los pacientes sin otras comorbilidades asociadas, observaron que la incidencia anual de ENI era de 4,2/10⁵ en los asmáticos de alto riesgo (definido como una o más hospitalizaciones o visitas a urgencias; uso de tratamiento de rescate o corticoides orales por periodos largos de tiempo o prescripción de 3 o más beta2-agonistas el año anterior), de 2,3/10⁵ en los de bajo riesgo y de 1,2/10⁵ en los sujetos sanos.

Tras este primer estudio, que apuntaba a un riesgo más elevado de padecer ENI en sujetos con asma, un trabajo posterior realizado en Finlandia en 1.282 asmáticos de alto y bajo riesgo (según hubieran tenido o no un ingreso hospitalario en el último año) y 12.785 controles, encontró que el asma era un factor de riesgo independiente para padecer ENI. Después de ajustar para otros factores independientes de riesgo en un modelo de regresión logística lineal, el riesgo para ENI estaba relacionado con el asma de bajo riesgo (matched OR (mOR) 2,8; 95% CI 2,1 - 3,6) y de alto riesgo (mOR 12,3; 95% CI 5,4 - 28,0)⁶⁴. Esta asociación en grado variable se reafirmó en un metaanálisis que confirmó la asociación entre estos dos procesos, aunque de forma heterogénea. La probabilidad ajustada oscilaba entre 6,7 (95% CI 1,6 - 27,3) en adultos mayores de 18 años y 1,7 (95% CI 0,99 - 3,0) en sujetos de 2 - 49 años con asma de bajo riesgo⁶⁵.

Tabaquismo: la evidencia científica actual confirma al tabaquismo como uno de los factores de riesgo independiente más importantes para el desarrollo de la NAC y de la ENI. Los mecanismos específicos por

los que la exposición al tabaco incrementa el riesgo de ENI no están del todo claros. En algunos estudios se demuestra que la exposición al humo del tabaco disminuyó las defensas del epitelio respiratorio, incrementando la susceptibilidad para la colonización y la infección⁶⁶.

Fumar afecta al aclaramiento mucociliar, aumenta la adherencia de las bacterias, y afecta al epitelio respiratorio^{67,68}. Además, en algunos estudios, los fumadores tienen un nivel de inmunoglobulinas séricas un 10 - 20% más bajo⁶⁹. Los fumadores por contra, parece que tienen niveles aumentados de anticuerpos antineumocócicos, probablemente por un aumento de la frecuencia de infecciones respiratorias⁷⁰. Algunos autores describen mayor frecuencia de colonizaciones nasofaríngeas por neumococo en fumadores, tanto activos como pasivos. También se describe mayor porcentaje de portadores de neumococos entre fumadores. Los fumadores, como ya se ha comentado, son más susceptibles de infecciones virales de vías respiratorias, y un antecedente de infección respiratoria frecuente o actual aumenta el riesgo de ENI⁷¹. Nuorti et al, realizaron un estudio donde analizaron a todos los sujetos inmunocompetentes que habían padecido ENI en diferentes ciudades de EE.UU. y Canadá. La ENI se asoció significativamente con el consumo del tabaco (OR 4,1; IC 95% 2,4 - 7,3) y un riesgo atribuible del 51%, siendo la asociación más fuerte de un factor de riesgo independiente⁷¹. Además, se encontró una relación dosis/respuesta positiva, no solo con la carga de tabaquismo medida en años/paquete, sino también con el tiempo transcurrido desde el cese¹⁴.

En el estudio de Almirall et al, sobre una población de más de 850.000 personas mayores de 14 años, atendidas en 64 centros de Atención Primaria de Cataluña, encontraron al tabaquismo como un importante factor de riesgo para la NAC (OR 1,34; IC 95% 1,11 - 1,62), siendo más elevado cuanto mayor es el consumo (OR 2,13; IC 95% 1,56 - 2,91). Exfumadores que habían dejado de fumar hacía más de 4 años tenían un riesgo inferior que aquellos que lo habían dejado hacía menos de 1 año (OR 0,39; IC 95% 0,17 - 0,89). Este estudio es uno de los primeros que apunta cierta relación del tabaquismo pasivo con la NAC, aunque no de manera significativa⁷². En otro estudio se detectó el tabaquismo como uno de los principales factores de riesgo, independiente del shock séptico, como complicación de la neumonía neumocócica⁷³.

En el documento publicado en Prevención del Tabaquismo por el grupo de estudio de tabaquismo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), se describe que el mayor riesgo de ENI y el mayor beneficio de su prevención se encuentra en

el grupo de fumadores activos con una carga de 15 o más años/paquete sin comorbilidad, grupo de exfumadores con una carga de al menos 20 años/paquete y que llevan menos de 10 años sin fumar, y cualquier fumador, independientemente de su edad, e intensidad y/o carga, que padece enfermedad respiratoria crónica⁷⁴.

Otras enfermedades respiratorias crónicas: hay pocas publicaciones en las que se haga referencia a una patología respiratoria crónica poco frecuente, como puede ser la fibrosis pulmonar idiopática. Sin embargo, un estudio sueco caso-control⁷⁵, donde se analizaron 4.058 casos de ENI y 40.353 controles, encontró un aumento de 4 veces en la probabilidad de padecer ENI en EPOC, el doble de riesgo en el asma y 5 veces más riesgo en los sujetos que tenían fibrosis pulmonar idiopática (tabla 4). Otras enfermedades, como la sarcoidosis y las bronquiectasias, se asociaron a un incremento de 2 a 7 veces en la probabilidad de padecer una ENI y no encontraron relación en los sujetos con alveolitis alérgica extrínseca o neumoconiosis.

Las enfermedades ocupacionales respiratorias, como las neumoconiosis, pueden representar una situación de vulnerabilidad del aparato respiratorio ante las infecciones. En su publicación de 2004, la Sociedad Torácica Americana⁷⁶ recomendaba, tras realizar el diagnóstico de asbestosis y como prevención terciaria en su seguimiento, la inmunización frente a gripe y neumonía neumocócica. Posteriormente, en un estudio realizado en una cohorte de 590 extrabajadores expuestos a amianto, que habían sido sometidos a cribaje de cáncer de pulmón mediante tomografía computarizada de tórax y en los que se había encontrado algún grado de fibrosis pleural o pulmonar, Vehmas et al encontraron una mortalidad debida a neumonía 2,26 y 3,70 veces mayor que en los que no tenían fibrosis⁷⁷.

Las enfermedades neumocócicas son poco frecuentes en la fibrosis quística. En la actualidad no hay ensayos clínicos con vacuna antineumocócica en pacientes con fibrosis quística, por lo que no se puede establecer ninguna conclusión sobre la eficacia de la inmunización neumocócica sistemática en estos pacientes para reducir la morbilidad o mortalidad. No obstante, la inmunización neumocócica puede ofrecer alguna protección contra las exacerbaciones pulmonares causadas por el neumococo y es por ello por lo que en EE.UU. y el Reino Unido se recomienda la vacunación antineumocócica para todos los niños y adultos con fibrosis quística⁷⁸.

Las exacerbaciones respiratorias en pacientes con bronquiectasias se asocian con una menor calidad de

vida, un deterioro más rápido de la función pulmonar, ingresos hospitalarios y una mayor mortalidad. Un estudio abierto controlado aleatorio, realizado en 167 adultos con enfermedad pulmonar crónica (bronquiectasias y otras enfermedades asociadas con bronquiectasias), comparó la vacuna contra la influenza y la VPN23, con la vacuna contra la influenza sola (grupo de control). El estudio encontró una reducción significativa de las exacerbaciones respiratorias infecciosas agudas en el grupo de la VPN23, comparado con el grupo de control (OR 0,48; IC 95% 0,26 - 0,88); número necesario a tratar para lograr un beneficio durante más de 2 años de 6 (IC 95% 4 - 32). Sin embargo, no hubo ninguna diferencia en los episodios de neumonía entre grupos y no había datos sobre el deterioro pulmonar⁷⁹. Las pruebas actuales, aunque limitadas, apoyan el uso de la VNP23 en adultos con bronquiectasias, pero se necesitan más ensayos controlados que analicen su eficacia y la de VNC13 en diferentes grupos etarios. No existen datos sobre la eficacia de la vacuna antineumocócica sobre el deterioro funcional pulmonar. Se recomienda que los profesionales de la salud sigan las recomendaciones de cada país⁸⁰.

PUNTOS CLAVE

1. La incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) aumenta con la edad y las comorbilidades. El neumococo es el microorganismo más frecuentemente implicado en la NAC en los adultos.
2. La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) es una importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. Determinadas condiciones y enfermedades concomitantes subyacentes aumentan el riesgo de ENI y de sus complicaciones destacando, desde el punto de vista neumológico, el tabaquismo y las enfermedades respiratorias crónicas.
3. La enfermedad neumocócica, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la primera causa de muerte prevenible en el mundo en niños y adultos. Entre las estrategias para prevenir la ENI se encuentra la vacunación y la OMS considera esencial y prioritaria la introducción e implementación de la vacunación frente al neumococo de forma universal, en todos los países.
4. La prevención de la infección neumocócica mediante vacunación puede contribuir a la disminución de las resistencias del neumococo a los antibióticos.
5. Actualmente disponemos de 2 vacunas antineumocócicas para el adulto: la polisacárida de 23 serotipos (VNP23) y la conjugada de 13 serotipos (VNC13).
6. VNP23 se emplea en mayores de 2 años de edad y es la que mayor número de serotipos incluye (23), pero no genera memoria inmunitaria, los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo, no actúa sobre la colonización nasofaríngea y no ha mostrado efectividad vacunal en estos grupos de riesgo, a pesar de coberturas vacunales del 75%.
7. VNC13 genera memoria inmunológica, produce una respuesta de anticuerpos IgA en las mucosas que reduce la colonización nasofaríngea por los serotipos presentes en la vacuna y genera una inmunidad de grupo, que dificulta la adquisición de nuevos portadores y de futuros enfermos.
8. La administración de VNC13 puede realizarse a partir de las 6 semanas de vida, es segura y no comporta mayores inconvenientes que la reacción local, o raramente síntomas generales. VNC13 genera una respuesta inmunitaria más potente que VNP23 frente a la mayoría de los 13 serotipos en ella incluidos.
9. En adultos inmunocompetentes, se precisa una sola dosis de VNC13, independientemente de las comorbilidades, sin ser necesaria la revacunación en la actualidad.
10. Aunque son necesarios más estudios sobre el efecto protector para la infección neumocócica en los adultos con enfermedades respiratorias crónicas con riesgo de ENI, es predecible un claro beneficio de la VNC13.

RECOMENDACIONES

Durante los años 2012 y 2013, varias Comunidades Autónomas y diferentes Sociedades Científicas publicaron la actualización de sus recomendaciones sobre la vacunación antineumocócica en el adulto por indicaciones médicas, o pertenecientes a grupos de riesgo^{14, 24, 34, 38, 41, 74}.

Las Recomendaciones para la Vacunación Antineumocócica realizadas por las Sociedades Científicas firmantes aquí representadas, se centran en el adulto inmunocompetente con enfermedad respiratoria crónica y en fumadores con riesgo para padecer ENI:

1. Sujetos de cualquier edad con EPOC, asma grave (una o más hospitalizaciones, visitas a urgencias, o uso de corticoides orales), fibrosis pulmonar idiopática, neumoconiosis, fibrosis quística, bronquiectasias y fumadores con enfermedades respiratorias, independientemente de su carga de consumo.

2. Fumadores mayores de 50 años sin comorbilidades y que tienen una carga de consumo de al menos 15 años/paquete, y exfumadores con una carga de al menos 20 años/paquete y que llevan menos de 10 años sin fumar.
3. Los adultos inmunocompetentes no vacunados previamente con vacuna antineumocócica deben vacunarse frente a neumococo con VNC13.
4. Los adultos vacunados previamente con VNP23 (≥ 1 año) deben recibir 1 dosis de VNC13.
5. En adultos inmunocompetentes, se precisa una sola dosis de VNC13, independientemente de las comorbilidades, sin ser necesaria en la actualidad una dosis de recuerdo.

Para estas recomendaciones no existe en la actualidad financiación pública, por lo que habrán de ser prescritas indicando a los usuarios que deberán abonarlas íntegramente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moore M, Qazis S, Shindo N. Neumonía neumocócica. En: Heymann DL, editor. El control de la enfermedades transmisibles. 19ª ed. Washington: American Public Health Association-OPS 2011; 552-60.
2. Westerink MA, Schroeder HW Jr, Nahm MH. Immune Responses to pneumococcal vaccines in children and adults: Rationale for age-specific vaccination. *Aging Dis* 2012; 3: 51-67.
3. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011; 66: 340-6.
4. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA et al; AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One* 2013; 8: e60273. doi:10.1371/journal.pone.0060273. Epub 2013 Apr 2.
5. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 217-25.
6. Salleras L, Domínguez A, Izquierdo C. Epidemiología de la enfermedad neumocócica en el adulto. En: La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. Moraga Llop FA 2010; 113-26.
7. Campins M, Bayas JM. Presente y futuro de la vacunación antineumocócica en el adulto. En: La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. Moraga Llop FA 2010; 211-24.
8. WHO. World Heart Report 1999: Making a Difference. Geneva: WHO 1999.
9. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med* 1999; 20: 563-73.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 1102-6.
11. World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. *Weekly Epidemiol Report* 2008; 83: 373-84.
12. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005; 192: 377-86.
13. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease among hospitalised patients in England. *J Infect* 2012; 65: 17-24.
14. Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26: 232-52.
15. De Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 129: 1219-25.
16. Polverino E, Rodríguez Créixems M, et al. Clinical presentations of invasive pneumococcal disease and associated comorbidities in adults in Spain. 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2012, London, UK. 31 March 2012-03 April 2012.
17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). 30 de mayo 2013. (Último acceso 15 de julio de 2013 en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001104/WC5.00143813.pdf).
18. European Medicines Agency (EMA). Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). Variation on marketing authorisation. EMEA/H/C/1104/II/0071. 9 de julio de 2013. (Último acceso 15 de julio de 2013 en: <http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/html/h590.htm>).
19. Fedson DS, Musher DM. Vacunación antineumocócica de polisacáridos capsulares. En: Plotkin SA, Orenstein WB, Picazo JJ, editores. *Vacunas*. 1ª ed. Madrid Editorial Médica 2004; 545-604.
20. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012.
21. Eiros JM, Picazo JJ. Bacteriología del neumococo. En: La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. Moraga Llop FA 2010; 1-14.
22. Eskola J, Black S, Shinefield H. Vacunas antineumocócicas conjugadas. En: Plotkin SA, Orenstein WB, Picazo JJ, editores. *Vacunas*. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica; 2004; 605-43.
23. WHO. Acute respiratory infections (update September 2009).
24. Informe ENI (enfermedad neumocócica invasora) comunidad valenciana 2010 <http://www.socvaped.org/pdf/Noviembre2011/ENI-Informe-2010.pdf>.
25. Van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet* 2009; 374: 1543-56.
26. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. "Vigilancia de las infecciones invasivas notificadas al Sistema de Información Microbiológica en España. Años 1993 a 1998". *Bol Epidemiol Semanal* 1999; 7, 8: 81-92.
27. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, de Diego C et al. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly:

- the Spanish EVAN-65 study. *BMC Public Health* 2008; 8: 222. doi: 10.1186/1471-2458-8-222.
28. Gil-Prieto R, García-García L, Alvaro-Meca A et al. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine* 2011; 29: 412-6.
 29. Sicras-Mainar A, Ibañez-Nolla J, Cifuentes I et al. 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.
 30. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71-79.
 31. Payeras A, Villoslada A, Garau M et al. Pneumococcal pneumonia in the era of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 250-6.
 32. Gutiérrez Rodríguez M, Varela González A, Ordobás Gavín M et al. Invasive pneumococcal disease: Association between serotype, clinical presentation and lethality. *Vaccine* 2011; 29: 5740-6.
 33. Cillóniz C, Bouza E, Grau I et al. Influence of comorbidities in the clinical presentations of Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in adults in Spain, 2010-2013. The ODIN study. Datos pendientes de publicación.
 34. Recomendaciones SEMERGEN. Vacunación en el adulto. 2013; <http://www.ics.gentac.cat/3clips/main.php?page=AltresWebsPage>. Consultado Febrero del 2014.
 35. Plouffe JF. Bacteremia With *Streptococcus Pneumoniae*. Implications for Therapy and Prevention. *JAMA* 1996; 275: 194-8.
 36. Koskela M, Leinonen M, Häivä VM et al. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 45-50.
 37. Vacuna Antineumocócica Conjugada 13 Valente. The National Network for Immunization Information. Disponible en: <http://www.immunizationinfo.org/node/19503>.
 38. Calendario de vacunación del adulto de la Comunidad de Madrid. (Último acceso 15 de julio de 2013) en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142427371738&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA_pintarContenidoFinal&vest=1156329829913.
 39. Torres A, Barberán J, Falguera M et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)* 2013; 140: 223. e1-223.e19. doi: 10.1016/j.medcli.2012.09.034.
 40. Jackson LA, Benson P, Sneller VP et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281: 243-8.
 41. Recomendaciones de vacunación antineumocócica en el adulto por indicación médica. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. *Revista de Medicina Preventiva* 2012; XVIII: 1-33. Último acceso 15 de julio de 2013 en: http://www.sempsph.com/images/stories/recursos/pdf/protocolos/2012/Recom_VacAntineumococica_SEMPSPH.pdf.
 42. Cadeddu C, De Waure C, Gualano MR et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) for the prevention of invasive pneumococcal diseases (IPDs) in the elderly: is it really effective? *J Prev Med Hyg* 2012; 53: 101-3.
 43. Trotter C, Scott P, Huss A et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine effectiveness: study quality must not be ignored. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 664.
 44. Moberley S, Holden J, Tatham DP et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD000422.
 45. Bouza E, Grau I, Torres A. Clinical presentations and serotypes causing community-acquired, healthcare-associated or nosocomial invasive pneumococcal disease in adults in a multicenter clinical surveillance in Spain (2010-2012). In: 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013. Berlin, Germany; 2013.
 46. Walters JA, Smith S, Poole P et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD001390.
 47. Andrews NJ, Waight PA, George RC et al. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012; 30: 6802-8.
 48. Ficha técnica Prevenar 13. Última actualización 19/02/2014 en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf
 49. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 12 ed. Washington, DC: Public Health Foundation 2011: 233-48.
 50. Rodríguez-Creixems M, Pallares R, Torres A. Clinical presentations and serotypes causing invasive pneumococcal disease in immunocompromised vs. immunocompetent adults in a multicenter clinical surveillance in Spain (2010-2012). In: 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013. Berlin, Germany; 2013.
 51. Miller E, Andrews NJ, Waight PA et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2011; 29: 9127-31.
 52. Cohen R, Levy C, Bingen E et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 297-301.
 53. Lazarus R, Clutterbuck E, Ly-Mee Yu et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 736-42.
 54. Picazo J, Ruiz Contreras J, Casado J. Universal vaccination with PCV7 vs. VNC13: changes in invasive pneumococcal disease incidence rates by clinical presentation and children age. In: 31st Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID 2013). Milan, Italy; 2013.
 55. Moore M, Link-Gelles R, Farley M et al. Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease among Children <2 Years Old, U.S., 2010. In: 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, EE.UU. 2011.
 56. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013; 31: 3577-84.
 57. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*

- 2013; 31: 3.594-602.
58. Paradiso PR. Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 259-64.
59. Jackson LA, Gurtman A, Rice K et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2013; 31: 3.585-93.
60. Pneumococcal Vaccination Recommendations. Who should be vaccinated? Public Health England. Disponible en: <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/GuidelinesPneumococcal/pneumoRecommendations/>. (Último acceso 18 de febrero de 2014).
61. Marin A, Monso E, Garcia M et al. Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 295-302.
62. Cabrera-Rubio R, Garcia-Núñez M, Setó L et al. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3.562-8.
63. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 2082-90.
64. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax* 2010; 65: 698-702.
65. Boikos C, Quach C. Risk of invasive pneumococcal disease in children and adults with asthma: a systematic review. *Vaccine* 2013; 31: 4.820-6.
66. Herr C, Beisswenger C, Hess C et al. Suppression of pulmonary innate host defence in smokers. *Thorax* 2009; 64: 144-9.
67. Raman AS, Swinburne AJ, Fedullo AJ. Pneumococcal adherence to the buccal epithelial cells of cigarette smokers. *Chest* 1983; 83: 23-7.
68. Dye JA, Adler KB. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax* 1994; 49: 825-34.
69. Mili F, Flanders WD, Boring JR et al. The associations of race, cigarette smoking, and smoking cessation to measures of the immune system in middle-aged men. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 59: 187-200.
70. Sankilampi U, Isoaho R, Bloigu A et al. Effect of age, sex and smoking habits on pneumococcal antibodies in an elderly population. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 420-7.
71. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM et al. Cigarette smoking and Invasive Pneumococcal Disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 681-9.
72. Almirall J, Bolívar I, Serra-Prat M et al. New evidence of risk factors for community acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J* 2008; 31: 1.274-84.
73. Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax* 2010; 65: 77-81.
74. Jiménez Ruiz CA, Solano Reina S, Riesco Miranda JA et al. Recomendaciones para la vacunación neumocócica en fumadores. *Prev Tab* 2012; 14: 174-7.
75. Inghammar M, Engstrom G, Kahlmeter G et al. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 1.148-54.
76. American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 691-715.
77. Vehmas T, Pallasaho P, Oksa P. Lung and pleural fibrosis in asbestos-exposed workers: a risk factor for pneumonia mortality. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 1.987-92.
78. Burgess L, Southern KW. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012. CD008865. DOI: 10.1002/14651858.CD008865.pub2.
79. Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008; 26: 4.284-9.
80. Chang CC, Singleton RJ, Morris PS et al. Pneumococcal vaccines for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009. CD006316. DOI: 10.1002/14651858.CD006316.pub3.