

Efectividad de la Vacuna Neumocócica
Polisacárida Polivalente en la prevención
de enfermedad invasiva por neumococo
en personas mayores de 60 años

TREBALL DE RECERCA

Convocatòria: Juny 2010

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Autor: JORGE A. GUZMÁN AVALOS

Servei d'Atenció Primària Tarragona-
Valls.

E-mail: medalexguzman@yahoo.com

Director: JORDI ALMIRALL PUJOL

Codirector: ANGEL VILA CORCOLES

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

JORDI ALMIRALL PUJOL, Professor del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

Que el treball titulat “Efectividad de la Vacuna Neumocócica Polisacárida Polivalente en la prevención de enfermedad invasiva por neumococo en personas mayores de 60 años” ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat Jorge Alexis Guzmán Avalos, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de Doctorat en Medicina Interna (curs 2009-20010), a la convocatòria de juny.

Barcelona, 27 de maig de dos mil deu.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Jordi Almirall Pujol', written in a cursive style.

CERTIFICAT DEL CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

ANGEL VILA CORCOLES, Unitat de Recerca SAP Tarragona - Valls,

FA CONSTAR,

Que el treball titulat “Efectividad de la Vacuna Neumocócica Polisacárida Polivalente en la prevención de enfermedad invasiva por neumococo en personas mayores de 60 años” ha estat realitzat sota la meva co-direcció pel llicenciat Jorge A. Guzmán Avalos, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de Doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010), a la convocatòria de juny.

Barcelona, 26 de Maig de dos mil deu.

ÍNDICE

	Pag.
1. Resum.....	6
2. Introducción.....	7
3. Métodos	
Diseño, emplazamiento y población de estudio.....	9
Base de datos.....	9
Definición de caso.....	10
Selección de controles.....	10
Nivel de riesgo.....	11
Historia Vacunal.....	12
Análisis Estadístico.....	12
4. Resultados	
Características de la población de estudio.....	14
Efectividad de la vacunación.....	15
5. Discusión.....	17
6. Conclusiones.....	20
7. Referencias Bibliográficas.....	21
8. Tablas.....	25

RESUM

INTRODUCCIÓ

La vacuna pneumocòccica polisacàrida polivalent (VPP-23) es recomana en ancians i persones d'alt risc. No obstant això, la seva efectivitat en la prevenció d'infeccions per pneumococ és controvertida. Aquest estudi avalua l'efectivitat de la vacunació en la prevenció de malaltia pneumocòccica invasiva (MPI) en persones majors de 60 anys.

METODOLOGIA

Estudi poblacional de casos i controls en el qual es van incloure 88 pacients majors de 60 anys amb MPI (Pneumònia bacteriana, meningitis o sepsis) confirmada per laboratori, i 176 controls que van ser assignats segons Centre d'Atenció Primària, edat, sexe i nivell de risc. La regressió logística condicional va ser usada per a estimar la odds ràtio (OR) segons cada condició clínica. L'efectivitat de la vacuna va ser estimada segons $(1-OR) \times 100$.

RESULTATS

L'efectivitat de la vacunació pneumocòccica va ser significativament més baixa en casos que en controls (38.6% vs 59.1%; $p=0.002$). L'efectivitat ajustada va anar de 72% (OR: 0.28; 95% IC: 0.15-0.54) per a MPI i 77% (OR: 0.23; 95% IC: 0.08-0.60) per als serotips vacunals inclosos en la VPP-23. La vacunació va ser efectiva per a l'MPI tant en el grup d'edat de 60-79 anys (OR 0.32; 95% IC: 0.14-0.74) com en el grup de 80 anys o més (OR: 0.29; 95% IC: 0.09-0.91).

L'efectivitat vacunal va ser estadísticament significativa en persones d'alt risc immunocompetents (OR: 0.29; 95% IC: 0.11-0.79) així com en persones immunocompromeses (OR: 0.12; 95% IC: 0.03- 0.53).

CONCLUSIÓ:

Aquestes troballes confirmen l'efectivitat de la vacuna pneumocòccica polisacàrida polivalent (VPP-23) en l'MPI, i el benefici en la prevenció d'infecció invasiva en persones de risc i en ancians.

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae es una importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, particularmente en niños y en ancianos, que son los más susceptibles de la infección. El mayor reservorio de los microorganismos es la nasofaringe, y la presentación de la enfermedad neumocócica depende de si la extensión de la bacteria se produce hacia la mucosa del tejido adyacente, causando infección de mucosas (otitis, sinusitis, bronquitis y neumonías no bacterianas), o si invade el torrente sanguíneo u otros sitios estériles, resultando en enfermedad neumocócica invasiva (ENI), principalmente neumonías bacterianas, meningitis y sepsis. [1]

Durante muchos años el control de la infección por neumococo se centró en la búsqueda de un tratamiento antibiótico. Estas acciones reducían las consecuencias de la enfermedad, pero tenían poco impacto en general y contribuían al incremento de resistencias por *S. pneumoniae*. La necesidad de buscar estrategias de prevención con impacto en la Salud Pública durante varias décadas, y el objetivo de encontrar una vacuna eficaz antineumocócica, ha conducido a múltiples esfuerzos durante este tiempo. [2,3]

La existencia de más de 90 serotipos (diferentes en composición química, potencias inmunogénicas e impacto epidemiológico en diferentes grupos poblacionales) hace complicado el desarrollo y evaluación de vacunas antineumocócicas. [4] Actualmente, sólo la vacuna neumocócica polisacárida (VNP-23) de uso en adultos, y la vacuna neumocócica conjugada (VNC-7) de uso en niños, están disponibles en la práctica clínica; aunque dos nuevas vacunas neumocócicas conjugadas VNCs (que incluyen 10 y 13 serotipos, respectivamente) de uso en pediatría, se han comercializado en los últimos meses.

Actualmente se dispone de la vacuna VNP-23, que fue aprobada en 1983, y que se recomienda en ancianos de alto riesgo. La vacuna contiene antígenos polisacáridos capsulares de más de 23 serotipos dominantes que contribuyen

aproximadamente en el 90% del total de las infecciones invasivas en la población adulta. [5,6]

Si consideramos la ENI, la más específica y severa manifestación de la infección neumocócica, la incidencia es baja (aproximadamente 10-20 casos por 100.000 habitantes) [1], y estudios prospectivos controlados randomizados (RCTs) generalmente no han podido demostrar un efecto significativo de protección de la VNP-23. En contraposición, diversos estudios de casos-controles y de cohortes indirectas han encontrado considerable efectividad sobre la ENI o la bacteriemia neumocócica. Varios meta-análisis han registrado diferentes resultados, dependiendo del tipo de estudio, aunque en general concluyen que la VNP-23 podría ser efectiva en la prevención de la ENI en adultos inmunocompetentes. [7,16] En un último meta-análisis publicado, donde se incluyen sólo RCTs, Huss et al [17], informan de la heterogeneidad de los resultados de los meta-análisis. Estudios de elevada calidad metodológica concluyen que la vacunación con VNP-23 podría no ser eficaz en la protección de ENI o neumonía. [17]

En Cataluña, con una población de siete millones de habitantes, existe un programa de vacunación anti-neumocócica en personas de riesgo y en mayores de 65 años desde octubre de 1999. Adicionalmente, el programa de vacunación se amplió para todos los habitantes de 60 años o más (con o sin riesgo elevado) en 2002. La VNP-23 es ofertada a usuarios en los Centros de Atención Primaria (CAPs) durante la vacunación anual para gripe o en otras visitas durante el año. [18] En la evaluación de la efectividad del programa de vacunación antineumocócica, realizamos un estudio de casos y controles basado en la población mayor de 50 años en nuestra área de estudio. Los resultados de la efectividad de la vacuna en neumonía (con o sin bacteriemia) ya han sido publicados. [19] En el presente estudio hemos evaluado la efectividad clínica de la VNP-23 en la prevención de la ENI (neumonía bacteriana, meningitis o sepsis) en el subgrupo de población de 60 años o más, de acuerdo a la edad y al riesgo de los pacientes.

MÉTODOS

Diseño, emplazamiento y población de estudio

Estudio de base poblacional de casos y controles en el que se incluyeron 88 pacientes de 60 años o más, con enfermedad neumocócica invasiva confirmada en laboratorio, y 176 controles. Este proyecto fue desarrollado en 3 comarcas pertenecientes a la región sanitaria de Tarragona (Tarragones, Alt Camp, Baix Penedes).

Los casos fueron identificados a través de un sistema de vigilancia activa en las áreas básicas de salud (ABS) participantes, así como en los tres hospitales de referencia (Joan XXIII, Santa Tecla y Pius Hospital), de enero de 2002 a Abril de 2007. Este proyecto fue aprobado por el comité de ética del Instituto Catalán de la Salud (ID: FIS PS-050231) y fue desarrollado de acuerdo a los principios generales de estudios observacionales.

Base de datos

Los hospitales facilitaron sus bases de datos, de acuerdo al Código Internacional de Enfermedades, 9a revisión (CIE-9), que inicialmente se usaron para la identificación de posibles casos. Las bases de datos clínicos de los ABSs participantes (que contenían datos administrativos, registros de prescripción médica, condiciones médicas y enfermedades crónicas asociadas con códigos CIE-9) se usaron para seleccionar los potenciales controles. Los datos de Atención Primaria se usaron para obtener el estado de vacunación de casos y de controles, y para identificar las condiciones asociadas antes del inicio del estudio.

Definición de caso

Los listados del conjunto mínimo básico de datos (MBD) de altas hospitalarias, codificadas de acuerdo al CIE-9, fueron usados para la identificación de posibles casos. Un caso fue definido como: paciente de 60 años o más, residente en el área de estudio, con un episodio de ENI confirmada por laboratorio durante el periodo de estudio. ENI fue definida como: pacientes con cultivo positivo para *S. Pneumoniae*, obtenido de hemocultivos, muestras de LCR u otros sitios estériles. ENI fue identificada mediante los códigos para bacteriemia en el CIE-9 (038.0, 038.2, 041.0, 041.2), meningitis (320.1) o neumonía (481). Se utilizaron datos obtenidos de resultados de laboratorio para identificar los casos de infección por neumococo no encontrados en la revisión de códigos CIE-9.

Todos los casos fueron validados mediante la revisión de las historias clínicas, usándose un cuestionario estandarizado de recogida de datos. ENI fue considerada si, a la conclusión de la revisión clínica, el médico revisor había confirmado este diagnóstico y había excluido otros posibles diagnósticos.

Selección de Controles

Por cada paciente se seleccionaron dos controles ambulatorios. Los controles fueron aparejados con su respectivo caso, en base al área básica de salud, la edad (fecha de nacimiento +/- 3 años con respecto a la fecha de nacimiento del paciente caso), el sexo y la principal co-morbilidad.

Para identificar apropiadamente a los posibles controles se desarrolló una búsqueda en las historias clínicas computarizadas de cada ABS, de acuerdo a los códigos CIE-9 para cada condición, y posteriormente, de forma aleatoria, se seleccionaron dos controles con las condiciones de aparejamiento apropiadas. Si la lista de posibles controles tenía menos de dos personas, sistemáticamente se ampliaban los criterios (primero para la edad hasta +/-10 años y, en segundo lugar, buscando el control adecuado en el ABS más cercano).

Nivel de riesgo

Para asegurar que el apareamiento fuera adecuado, las condiciones médicas de los casos se agruparon en 3 niveles de riesgo según el grado de inmunocompromiso y riesgo para la enfermedad neumocócica. En el nivel 1 se incluyeron a los pacientes con posible inmunocompromiso: inmunodeficiencia (incluyendo SIDA), asplenia, cáncer (de órgano sólido o neoplasia hematológica), nefropatía crónica (síndrome nefrótico, insuficiencia renal, diálisis o trasplante), y tratamiento prolongado con corticosteroides (20 mg/día de prednisona o equivalente). En el nivel de riesgo 2 se incluyeron a los pacientes sin un nivel 1 pero que tenían una historia de enfermedad crónica pulmonar (bronquitis crónica, enfisema o asma), enfermedad hepática (cirrosis o hepatitis alcohólica), enfermedad cardíaca (ICC o angina crónica) y/o diabetes mellitus. En el nivel 3 se incluyeron a los pacientes no incluidos en los niveles 1 o 2.

Cuando un caso era clasificado en el nivel de riesgo 1 se aparejaba con dos pacientes control que tenían la enfermedad o la condición en el nivel de riesgo 1. Cuando un caso tenía una condición subyacente clasificable como nivel de riesgo 2, los controles se seleccionaban con la misma condición médica. Si un paciente caso tenía múltiples condiciones subyacentes, los controles se aparejaban según la primera condición catalogada. Si el paciente caso pertenecía al nivel de riesgo 3, los controles se aparejaban según si eran fumadores o no fumadores.

Historia Vacunal

El estado vacunal de casos y controles se determinó por revisión de las historias clínicas de los ABSs, que contenían campos para vacuna neumocócica y gripal. Si la información de las historias clínicas era completa, un sujeto se consideraba como no vacunado si no estaba registrado.

Los pacientes y sus controles se consideraron como vacunados contra neumococo si la VNP- 23 había sido administrada al menos 14 días antes del inicio de la enfermedad para el paciente caso. Asimismo, el estado de vacunación frente a la gripe fue determinado según si el sujeto había recibido la vacuna antigripal el otoño anterior a la fecha de ENI. Los investigadores que realizaron los procedimientos microbiológicos y los que seleccionaron a los sujetos control no conocían las historias de vacunación de estos.

Análisis Estadístico

Las diferencias entre casos y controles fueron evaluadas con la prueba de Chi² o Test T de Student. La asociación entre los resultados y la vacunación fue evaluada usando Mantel-Haenszel para odds ratio (OR). La regresión logística condicional fue usada para estimar la OR ajustada. Los modelos de regresión iniciales fueron ajustados por: edad, sexo, enfermedad pulmonar, problema cardíaco, ictus, diabetes, enfermedad hepática, enfermedad renal, cáncer, tratamiento con corticoides, alcoholismo, tabaquismo y estado vacunal para la gripe. Para evitar la confusión potencial debido al empleo de la edad como una variable categórica, todos los modelos fueron ajustados por edad como variable continua.

Se realizó un análisis estratificado para los casos que acontecieron durante la estación gripal (enero-abril) y para los casos que ocurrieron durante el período no gripal (mayo-diciembre). Del mismo modo, se realizó un análisis para dos grupos de edad (60-79 años, 80 años o más) y para cada uno de los tres niveles de riesgo. Se comprobaron los factores de confusión, interacciones y co-linealidad

entre las variables independientes. Todos los modelos fueron comparados con la prueba de proporción de probabilidad parcial o con el criterio de Akaike's (AIC). [20] La efectividad de la vacuna fue calculada por $(1 - OR) \times 100 \%$. La significación estadística fue considerada para $p < 0.05$ (bilateral). Los análisis fueron realizados usando Stata/SE Versión 9.1. (Stata Corp.).

RESULTADOS

Características de la población de estudio

De un total de 88 casos, ocho (9.1 %) fueron meningitis, cuatro (4.5 %) bacteriemias sin foco evidente y 76 (86.4 %) neumonías bacterianas neumocócica. Cinco casos de neumonía bacteriana fueron tratados ambulatoriamente, mientras que los 83 pacientes restantes fueron hospitalizados (15 requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos). La mortalidad alcanzó el 18.2 % (16/88).

De los 53 serotipos identificados, 44 (83 %) fueron incluidos en la vacuna, 4 (7.6 %) fueron serotipos relacionados con la vacuna y 5 (el 9.4 %) fueron no vacunales. De los 35 restantes, 9 no fueron tipificables y 26 no fueron descritos. La Tabla 1 muestra en números absolutos y proporciones los diferentes tipos de serotipos identificados.

La media de edad de los casos fue 73.2 años (DE: 10.8), y el rango de edad de los casos de 60 a 92 años; 54 casos (61.4 %) eran hombres y 37 (42.1 %) de 80 años o mayores. Veintinueve casos (32.9 %) fueron asignados al nivel de riesgo 1, 41 (46.6 %) al nivel 2 y 18 (20.5 %) al nivel 3.

Las características de casos y controles se resumen en la Tabla 2. La tasa de vacunación neumocócica fue considerablemente inferior en casos que en controles (38.6 % contra el 59.1 %; $p=0.002$). Para otras características los dos grupos fueron esencialmente similares, excepto un predominio ligeramente más significativo en la prevalencia de ictus entre los casos que en los controles (11.4 % contra el 5.1 %, $p=0.064$), y una tasa de vacunación de gripe inferior en los casos que en los controles (48.3 % contra el 64.8 %, $p=0.010$).

Efectividad de la Vacunación

En el análisis ordinario, la cobertura vacunal fue del 66 % (95 % IC: 37-82) contra todos los casos de ENI, y del 72 % (el 95 % IC: 33-89) contra infecciones debidas a tipos vacunales. En el análisis multivariable, los valores de resultados diferentes sobre la efectividad de la vacuna fueron ajustados a los observados en el análisis ordinario, detectando que la efectividad de la vacuna ajustada fue del 72 % (95 % IC: 46-85) contra todas las ENI, y del 77 % (95 % CI: 40-92) contra las ENI de tipo vacunal. La Tabla 2 muestra la historia vacunal de casos y controles, la Odds Ratio no ajustada y ajustada y las estimaciones de efectividad de la vacunación contra ENI de tipo vacunal y contra todas las ENI.

Durante el período de estudio, 50 casos acontecieron durante el período gripal y 38 casos ocurrieron fuera de este. Dentro del período gripal la efectividad de la vacuna ajustada fue del 73 % (95 % IC: 15-92) contra todas las ENI, frente al 63 % (95 % IC:8-85) dentro del período no gripal. La Tabla 3 muestra los datos de vacunación en casos y en controles para Odds Ratios sin ajustar y ajustada, y las estimaciones de efectividad de la vacunación contra las ENI según períodos gripales y no gripales.

En el análisis estratificado según subgrupos de edad, la vacunación fue considerablemente eficaz contra ENI en ambos grupos de edad: 60-79 años (OR ajustado: 0.32; 95 % IC: 0.14-0.74) y 80 años o más (OR ajustado: 0.29; 95 % IC: 0.09-0.91).

Según el nivel de riesgo de los pacientes, la vacunación de VNP-23 fue asociada con un riesgo inferior de ENI para sujetos vacunados en los tres niveles de riesgo, aunque la eficacia de vacunación sólo alcanzó la importancia estadística en el nivel de riesgo 1 (OR ajustado: 0.12; 95 % IC: 0.03-0.53) y en el nivel de riesgo 2 (OR ajustado: 0.29; el 95 % IC: 0.11-0.79).

La Tabla 4 muestra los datos de vacunación de casos y de controles, ajustados y sin ajustar, según el análisis de efectividad de la vacunación contra ENI, edad y niveles de riesgo de los pacientes.

DISCUSIÓN

La eficacia de VNP-23 es controvertida. A pesar de numerosos estudios, varios resultados publicados han sido contradictorios y diversos meta-análisis no han sido concluyentes hasta el momento. Excluyendo los ensayos clínicos en adultos jóvenes [21,22], ECCs prospectivos no han demostrado un efecto significativo protector de la vacunación. Sin embargo, varios estudios de cohortes y de casos-controles han demostrado un efecto protector (variando entre 40-80 %) en la prevención de ENI en diferentes poblaciones. [23-28]

En general, los meta-análisis de ECCs concluyeron que la VNP-23 no demostraba ningún efecto significativamente protector, mientras que los meta-análisis que incluyeron estudios de observación en su análisis concluyeron que la VNP-23 podría ser considerablemente eficaz en la prevención de ENI (aunque su eficacia pudiera ser baja o nula entre adultos inmunocomprometidos de riesgo elevado y ancianos). [7-17]

En el presente estudio, la efectividad ajustada de la vacuna fue significativa del 72 % (46-85) contra el total de ENI encontradas. El efecto de la vacuna en la prevención de ENI de tipo vacunal fue mayor, con una efectividad estimada del 77 % (40-92).

En nuestro estudio, la vacunación fue significativamente efectiva para las personas de 60-79 años, así como para las personas de 80 años o más. Además, la vacunación fue considerablemente eficaz para la población de alto riesgo y para sujetos con posible inmunocompromiso. Nuestras conclusiones coinciden con un estudio de casos-controles previo, que mostró una efectividad del 66 % para neumonía bacteriana neumocócica y del 76 % contra infecciones de tipo vacunal. [19]

Nuestros resultados difieren con el reciente meta-análisis de Huss et al, que concluyó que la VNP-23 podría no ser efectiva contra ENI o contra neumonía [17]. Sin embargo, en la opinión de autores, respecto a ENI, esta conclusión excede la evidencia de los meta-análisis, dado que la bacteriemia neumocócica fue un

acontecimiento raro en los ECCs incluidos (con sólo 44 casos de bacteriemia neumocócica en 6 estudios incluyendo 32.770 participantes), y los intervalos de confianza (IC) de efectividad de la vacuna fueron sumamente amplios. [17]

En contraposición, nuestras conclusiones coinciden con la última revisión sistemática Cochrane, [16] que incluyó a 10 ECCs con 35.483 participantes, mostrando una efectividad de la vacuna del 74 % (95 % IC: 56 % al 85 %) contra todas las ENI. En la revisión de Cochrane mencionada, la efectividad de la vacuna basada en 7 estudios observacionales alcanzó el 52 % (95 % IC: 59 % al 63 %), que coincide con el resultado observado en el presente estudio.

Nuestros datos también coinciden con los datos encontrados en un estudio de cohortes en ancianos en la misma área geográfica, que mostró una efectividad del 40 % contra el total de ENI [28]; y con la efectividad de la vacuna contra ENI en los estudios de casos-controles de Shapiro y Clemens (67 %) [23], Sims et al (70 %) [24], Farr et al (81 %) [25] y Dominguez et al (72 %). [26]

En el presente estudio, el análisis estratificado según subgrupos de edad mostró que la vacunación era considerablemente efectiva para toda la población de 60 años o mayor. No se encontró evidencia que la efectividad de la vacunación disminuyera con la edad, considerando que la efectividad de la vacuna en el estudio fue del 68 % (26-86) en personas de 60-79 años, alcanzando el 71 % (9-91) en personas de 80 años o más.

Según los niveles de riesgo de los pacientes, en nuestro estudio la vacunación neumocócica era considerablemente eficaz en los niveles de riesgo 1 (sujetos inmunocomprometidos) y 2 (sujetos inmunocompetentes con cualquier condición de riesgo elevado). La vacunación no fue considerablemente eficaz entre el subgrupo de pacientes de nivel de riesgo 3 (sujetos inmunocompetentes sin condiciones de riesgo elevado). Sin embargo, para interpretar estos resultados debemos mencionar que nuestro estudio pierde fuerza para descubrir el posible beneficio de la vacunación en este subgrupo, dada la baja cobertura de la vacuna entre estos pacientes (27.8 %) y el bajo número de casos y controles que contribuyeron a este análisis (sólo 18). Sorprendentemente, no se encontró

menor efectividad de la vacuna entre la gente inmunocomprometida del nivel de riesgo 1. No obstante, para interpretar este resultado hay que resaltar que en este nivel se incluyeron pacientes con posible (pero no confirmado) inmunocompromiso y los pacientes asignados a este nivel de riesgo tenían condiciones asociadas con inmunocompromiso severo (ver nota de pie de página en la Tabla 4).

Una limitación de los estudios de casos y controles observacionales, es que puede conducir a influir y confundir. Tuvimos cuidado para evitar la tendencia en la selección de controles, usando rigurosos métodos de selección de los controles y la correspondencia de casos a controles tan estrechamente como fuera posible, según el factor de riesgo principal y enfermedades subyacentes en los modelos de regresión multivariable. Así, considerando la gripe como un posible factor de confusión, hicimos el análisis estratificado sobre la efectividad de la vacuna dentro del periodo gripal y en períodos de no gripe, ajustando la vacuna para la gripe. Sin embargo, la confusión residual sobre las estimaciones de efectividad de la vacuna no puede ser completamente excluida, quizás debido a enfermedades no diagnosticadas, diferencias del estado funcional de los pacientes u otros factores epidemiológicos no considerados en este estudio.

La fuerza principal del estudio fue la base poblacional, la población de estudio (pacientes de 60 años o mayores, con o sin enfermedad crónica) fue representativa y lo suficientemente grande para evaluar el resultado más específico (ENI debido a serotipos vacunales) relacionado con la vacunación neumocócica en adultos. Además, la efectividad de la vacuna fue estimada adaptándose para co-variables como la edad, siendo la base de condiciones el estado de la vacuna gripal. Así, aunque nuestro estudio no es un ECC, proporciona una base adecuada para evaluar la ventaja potencial de la VNP-23 en la prevención de ENI entre la población de 60 años o mayor, con o sin condiciones de riesgo elevado.

CONCLUSIONES

Algunos estudios han demostrado que la VNP es efectiva para prevenir ENI entre la población de 65 años de edad o mayor en los países estadounidenses y europeos [29,30], aunque existe reticencia para utilizar esta vacuna en muchos países. La ventaja de la vacunación para los individuos, generalmente ancianos y de riesgo elevado, como ha sido relatado en este estudio, apoya el empleo extendido de la vacuna. Sin embargo, no se debe olvidar que la vacuna proporciona una protección incompleta, lo que conlleva a que el desarrollo de estrategias de vacunación más eficaces para adultos sea todavía necesario. De este modo, los esfuerzos para desarrollar nuevas vacunas conjugadas con alta cobertura de serotipos para adultos e investigaciones en nuevas tecnologías para vacunas a base de proteínas, con la protección potencial independiente del serotipo contra infecciones neumocócicas, sean enormemente necesarias. [31, 32]

REFERENCIAS

1. Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M, Streptococcus pneumonia: epidemiology, risk factors and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 563-74.
2. Bogaert D, Hermans PW, Adrian PV, Rumke HC, de Groot R. Pneumococcal vaccines: an update on current strategies. *Vaccine* 2004; 22:2209-20.
3. Vila-Corcoles A. Advances in pneumococcal vaccines: what are the advantages for the elderly? *Drugs Aging* 2007; 24:791-800.
4. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 83-93.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997; 46 (RR-8) 1-24.
6. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2003:529-88.
7. Fine MJ, Smith MA, Carson CA et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2666-77.
8. Hutchinson BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altamayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can Fam Physician* 1999;45: 2381-93.

9. Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Fam Pract* 2000;1:1.
10. Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001; 19: 4780-90.
11. Mangtani P, Cutis F, Hall AJ. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:71-8.
12. Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002;20: 2166-73.
13. Fedson DS, Liss C. Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults. *Vaccine* 2004; 22:927-46
14. Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 353-63.
15. Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 2004; 22: 3214-24
16. Moberly SA, Holden J, Tathan DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1):CD000422.

17. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta- analysis. *CMAJ* 2009;180:48-58.
18. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Ester F, Sarrá N, Ansa X, Saún N; EVAN Study Group. Evolution of vaccination rates after the implementation of a free systematic pneumococcal vaccination in Catalanian older adults: 4-years follow-up. *BMC Public Health*. 2006; 6:231.
19. Vila-Corcoles A, Salsench E, Rodriguez-Blanco T, et al. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: a matched case-control study. *Vaccine* 2009; 27: 1504-10.
20. Hosmer DW, Lemeshow SA. Applied Logistic Regression. 2nd ed. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.; 2000. p. 223-259.
21. Riley ID, Tarr PI, Andrews M, Pfeiffer M, Howard R, Challands P, Jennison G. Immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine. Reduction of adult respiratory mortality in a New Guinea Highlands community. *Lancet* 1977; 1: 1338-41.
22. Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, Koornhof H, Hilleman M. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977; 238:2613-6.
23. Shapiro ED, Clemens JD. A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. *Ann Intern Med* 1984; 101:325-30.
24. Sims RV, Steinmann WC, McCoville JH, King LR, Zwick WC, Schwartz JS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988;108:653-7.

25. Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, Fisch MJ, Germanson TP, Adal KA, Anglim AM. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case- control study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2336-40.
26. Domínguez A, Salleras L, Fedson DS, Izquierdo C, Ruiz L, Ciruela P, Fenoll A, Casal J. Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia, Spain: a case- control study. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1250-7.
27. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, Hanson CA, Mahoney LD, Shay DK, Thompson WW; Vaccine Safety Datalink. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2003; 348:1747-55.
28. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodríguez T, Llor C; EVAN Study Group. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:860-8.
29. Sisk JE, Moskowitz AJ, Whang W, et al. Cost – effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997;278:1333-9.
30. Evers SM, Ament AJ, Colombo GL et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 531-40.
31. Abraham –Van Parijs B. Review of pneumococcal conjugate vaccine in adults: Implications on clinical development. *Vaccine* 2004;22:1362-71.
32. Tai SS. Streptococcus pneumoniae protein vaccine candidates: properties, activities and animal studies. *Cri Rev Microbiol* 2066; 32 (3): 139-53.

Tabla 1. Números absolutos y proporciones de los diferentes serotipos de neumococo, incluidos o no en la vacuna polisacárida polivalente (VNP-23) en el total de pacientes (n=53).

Serotipos S. Pneumoniae	N (%)
Serotipos incluidos en La VNP-23	
1	6(11.3)
3	7(13.2)
4	3(5.6)
5	2(3.8)
6B	3(5.6)
7F	3(5.6)
8	4(7.5)
9V	2(3.8)
12F	1(1.9)
14	8(15.1)
15B	1(1.9)
19A	2(3.8)
19F	2(3.8)
Serotipos relacionados con la vacuna	
6A	2(3.8)
23A	2(3.8)
Serotipos no vacunales	
13	1(1.9)
16	1(1.9)
31	2(3.8)
38	1(1.9)

Tabla 2. Características de casos y controles en los que se evaluó la efectividad de la vacuna polisacarida polivalente (VNP-23) en la prevención de enfermedad neumocócica invasiva, en personas mayores de 60 años.

Características	Casos (n=88)	Controles^a (n=176)	Valor-P^b
Edad (años), media (DE)	73.2 (10.8)	72.8 (10.2)	0.612
Sexo masculino	54 (61.4)	108 (61.4)	1.000
Cáncer	12 (13.6)	32 (18.2)	0.350
Enfermedad renal crónica	15 (17.0)	25 (14.2)	0.865
Tratamiento con corticoides	4 (4.5)	10 (5.7)	0.698
Enfermedad Pulmonar crónica	19 (21.6)	44 (25.0)	0.540
Enfermedad Hepática crónica	7 (8.0)	16 (9.1)	0.758
Enfermedad Cardíaca crónica	31 (35.2)	46 (26.1)	0.126
Diabetes mellitus	21 (23.9)	51 (29)	0.379
Ictus	10 (11.4)	9 (5.1)	0.064
Alcoholismo	5 (5.7)	8 (4.3)	0.687
Tabaquismo	18 (20.5)	27 (15.3)	0.298
Vacunación antineumocócica	34 (38.6)	104 (59.1)	0.002
Vacunación antigripal antes del periodo gripal	42 (48.3)	114 (64.8)	0.010

NOTA: Números en porcentajes , DE desviación estándar.

^a Los criterios para corresponder los casos y los controles fueron ampliados a nueve grupos para la edad (4-5 años en 3 grupos, 6-7 años en 2 grupos, y 8-10 años en 4 grupos) y fue ampliado para la comarca mas cercana o el ABS s mas cercano.

^b Valores-P fue calculado con Chi-cuadrado, y T Student según correspondía.

Tabla 3. Historia Vacunal de casos y controles, Odds Ratios ajustado y no ajustado, y estimación de la efectividad de la vacunación neumocócica en enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y ENI de tipo vacunal.

Tipo de infección	No. de Pacientes	No. (%) de Vacunados	Análisis no ajustado		Análisis ajustado	
			OR ^a (95% IC)	Efectividad de vacunación % (95% IC)	OR ^b (95% IC)	Efectividad de vacunación % (95% IC)
ENI de tipo vacunal						
Casos	48	15 (31.3)	0.28 (0.11-0.67) p=0.005	72% (33-89)	0.23 (0.08-0.60) p=0.003	77% (40-92)
Controles	96	52 (54.2)				
Todo tipo de ENI						
Casos	88	34 (38.6)	0.34 (0.18-0.63) p=0.001	66% (37-82)	0.28 (0.15-0.54) p<0.001	72% (46-85)
Controles	176	104 (59.1)				

NOTA: OR, odds ratio vacunal versus no vacunal en casos y controles; Efectividad de la vacuna = (1 - OR de vacunación)*100%; IC, intervalo de confianza.

^a Mantel-Haenszel para Odds Ratio.

^b Odds Ratio ajustado por el modelo de regresión condicional logística.

^c Ajustado por edad, tabaquismo e ictus.

^d Ajustado por edad, enfermedad cardiaca crónica, alcoholismo y tabaquismo..

Tabla 4. Historia vacunal en casos y controles con Odds Ratios ajustado y no ajustados, con estimaciones de la efectividad de la vacuna neumocócica en periodos de gripe y no gripe.

Tipo de infección	No. de Pacientes	No. (%) de vacunados	Análisis no ajustado		Análisis ajustado	
			OR ^a (95% IC)	Efectividad de vacunación % (95% IC)	OR ^b (95% IC)	Efectividad de vacunación % (95% IC)
Dentro del periodo de gripe (Enero-Abril)						
Casos	50	17 (34.0)	0.30 (0.12-0.73) p=0.008	70% (27-88)	(c)	73% (15-92)
Controles	100	55 (55.0)			0.27 (0.08-0.85) p=0.025	
Dentro del periodo de no gripe (Mayo-Diciembre)						
Casos	38	17 (44.7)	0.38 (0.16-0.92) p=0.032	62% (8-84)	(d)	63% (8-85)
Controles	76	49 (64.5)			0.37 (0.15-0.92) p=0.033	

NOTA: OR, odds ratio de vacunación versus no vacunación en casos y controles; IC, intervalo de confianza.

^a Mantel-Haenszel para Odds Ratio.

^b Odds Ratio ajustado para modelo de regresión lineal logística.

^c Ajustado para edad, enfermedad cardíaca crónica y vacunación para gripe en el otoño previo.

^d Ajustado para edad y diabetes mellitus.

Tabla 5. Análisis ajustado y no ajustado para la efectividad de la vacunación para ENI de acuerdo a edad y nivel de riesgo de los pacientes.

Características of case patients	No. sets	No. (% vacunados)		Análisis no ajustado		Análisis ajustado	
		Casos	Controles	OR ^a (95% CI)	p	OR ^b (95% CI)	p
Grupos de edad							
60-79 años	51	17 (33.3)	56 (54.9)	0.36 (0.17-0.78)	0.010	0.32 (0.14-0.74) ^d	0.007
80 años o más	37	7 (45.9)	48 (64.9)	0.30 (0.10-0.86)	0.026	0.29 (0.09-0.91) ^e	0.034
Nivel de Riesgo^c							
Nivel 1	29	11 (37.9)	36 (62.1)	0.31 (0.11-0.89)	0.029	0.12 (0.03-0.53) ^f	0.005
Nivel 2	41	18 (43.9)	53 (64.6)	0.32 (0.13-0.79)	0.014	0.29 (0.11-0.79) ^g	0.015
Nivel 3	18	5 (27.8)	15 (41.7)	0.48 (0.12-1.91)	0.294	0.40 (0.09-1.89) ^h	0.249

NOTA: OR, odds ratio de vacunación versus no vacunación en casos y controles; IC, intervalo de confianza.

^aMantel-Haenszel para Odds Ratio.

^bOdds Ratio ajustado el modelo de regresión lineal.

^c 29 casos en Nivel de riesgo 1 (sujetos con posible inmunocompromiso), la condición principal subyacente fue: inmunodeficiencia en 1 caso, cáncer en 11 casos (4 genitourinario, 3 hematológico, 2 pulmonar, 1 digestivo, 1 mama), enfermedad renal crónica en 12 casos (10 insuficiencia renal crónica, 1 síndrome nefrótico, 1 diálisis), y 5 casos con terapia con corticoides. 41 paciente en nivel de riesgo 2 (pacientes inmunocompetente de riesgo elevado), la condición principal subyacente fue: enfermedad pulmonar crónica en 24 casos, enfermedad hepática crónica en 3 casos, enfermedad cardiaca crónica en 8 casos y diabetes mellitus en 6 casos. 18 pacientes en nivel de riesgo 3 (pacientes inmunocompetentes sin riesgo elevado), 6 era fumadores, y agrupados de acuerdo a esta condición con sus respectivos controles.

^d Ajustado para edad, enfermedad cardiaca crónica, tabaquismo y alcoholismo.

^e Ajustado para edad.

^f Ajustado para edad, ictus y enfermedad cardiaca crónica.

^g Ajustado para edad, diabetes mellitus, tabaquismo e ictus.

^h Ajustado para edad y tabaquismo .

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr Angel Vila y a la Dra Cinta de Diego por su apoyo desinteresado.

Al Dr Jordi Almirall por su colaboración.

A Gemma Fuste por su ayuda en la revisión de este trabajo.

Y a mis padres por permitirme ser médico.