

# Efectividad de la vacuna frente al neumococo en el anciano. Revisión sistemática y metaanálisis

J. Puig-Barberà<sup>a</sup>, A. Belenguer Varea<sup>b</sup>, M. Goterris Pinto<sup>c</sup> y M.J. Brines Benlliure<sup>c</sup>

**Objetivo.** Estimar la efectividad de la vacuna neumocócica para evitar enfermedad por *Streptococcus pneumoniae* en ancianos.

**Diseño.** Revisión sistemática y metaanálisis.

**Fuentes de datos.** MEDLINE, años 1964 a 2000; EMBASE, de 1988 a 2000; Cochrane Library, citas bibliográficas de estudios identificados, revisiones sistemáticas autorizadas y contactos con otros autores.

**Selección de los estudios.** Ensayos clínicos, estudios de cohortes y de casos y controles, publicados en castellano, inglés o francés, que estimaron tasas de enfermedad neumocócica en ancianos vacunados y no vacunados.

**Extracción de datos.** Los estudios fueron valorados independientemente por 4 investigadores con criterios de validez predefinidos, tales como realizar estimaciones de tasas de enfermedad por serotipos incluidos en la vacuna, asignación aleatoria, doble enmascaramiento, pertenencia a una misma base del estudio de los sujetos incluidos y tasas de pérdida inferiores al 10% en ensayos clínicos y al 20% en los estudios observacionales.

**Resultados.** Ocho ensayos clínicos estimaron el riesgo relativo (RR) de neumonía neumocócica, tres no realizaron estimaciones sobre neumonía originada por serotipos incluidos en la vacuna y sólo uno de los 8 cumplió los criterios de inclusión. El RR de neumonía neumocócica de los vacunados, frente a los no vacunados, fue del 0,86 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,24 a 2,99). La efectividad de la vacuna fue del 14% (IC del 95%, -199 al 76%). Diez estudios llevaron a cabo estimaciones de la efectividad de la vacuna sobre enfermedad invasora por serotipos incluidos en la vacuna. De éstos, dos ensayos clínicos y dos estudios observacionales reunieron los criterios de calidad requeridos. El RR de enfermedad invasora fue de 0,68 (IC del 95%, 0,39 a 1,18). La efectividad de la vacuna fue del 32% (IC del 95%, -18 a 61%).

**Conclusiones.** No se encontraron pruebas de la efectividad de la vacuna neumocócica para reducir o evitar la enfermedad neumocócica en el anciano.

**Palabras clave:** Metaanálisis. Infección neumocócica. Vacunación. Anciano.

PNEUMOCOCCAL VACCINE EFFECTIVENESS IN THE ELDERLY. LITERATURE REVIEW AND META-ANALYSIS

**Aim.** Estimate pneumococcal vaccine effectiveness in preventing *Streptococcus pneumoniae* illness in the elderly.

**Design.** Systematic review and meta-analysis.

**Data source.** MEDLINE, years 1964 to the 2000; EMBASE, from 1988 to the 2000; Cochrane Library, identified studies and previously published systematic reviews citations peruse, and contacts with field experts.

**Study selection.** Clinical trials, cohort and case-control studies, published in Spanish, English or French, that estimated pneumococcal disease rates in vaccinated or not vaccinated elderly.

**Data extraction.** The studies were valued independently by four investigators with predefined criteria of validity, such as results comparing rates of disease caused by serotypes included in the vaccine, random allocation, double blind design, included subjects pertaining to the same study base, and losses of less than 10% in clinical trials and 20% in observational studies.

**Results.** Eight clinical trials considered the relative risk (RR) of pneumococcal pneumonia, three did not make estimations on pneumonia originated by serotypes included in the vaccine and only one study fulfilled all the inclusion criteria. Vaccinated versus not vaccinated pneumococcal pneumonia RR was 0.86 (95%CI, 0.24 to 2.99). Vaccine effectiveness was 14% (95%CI, -199 to 76%).

Ten studies performed estimations on the effectiveness of the vaccine on invasive disease by vaccine serotypes. Of these, two clinical trials and two observational studies fulfilled the required quality criteria. RR of invasive disease was of 0.68 (95%CI, 0.39-1.18); vaccine effectiveness was 32% (95%CI, -18-61%).

**Conclusions.** No evidence was found supporting pneumococcal vaccine effectiveness to reduce or avoid *S. pneumoniae* disease in the elderly.

**Key words:** Meta-analysis. Pneumococcal infection. Vaccination. Aged.

English version available at  
[www.atencionprimaria.com/49.245](http://www.atencionprimaria.com/49.245)

A este artículo sigue  
un comentario editorial  
(pág. 000)

Grupo de Trabajo de Vacunas de la Sociedad Valenciana de Medicina de Familia y Comunitaria (SVMFYC).

<sup>a</sup>Promoción de Salud. Centro de Salud Pública de Castellón.

<sup>b</sup>Unidad de Geriátrica. Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Ribera. Alzira (Valencia).

<sup>c</sup>Centro de Salud de Burriana. Burriana (Castellón).

Correspondencia:  
Joan Puig-Barberà,  
Avda. Ferrandis Salvador, 50,  
12100 Castellón. España.  
Correo electrónico:  
jpuigb@terra.es

Presentado como comunicación oral en XXI Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, San Sebastián, 14 a 17 de noviembre de 2001.

1.er Premio PAPPs-semFYC/Almirall Prodesfarma, XXI Congreso de semFYC.

Manuscrito aceptado para su publicación el 20-II-2002.

## Introducción

La indicación de la vacuna antineumocócica en las personas de 65 o más años no está exenta de debate por la discordancia existente entre los distintos estudios realizados<sup>1-4</sup>, habiéndose observado una importante disparidad en las recomendaciones internacionales para su uso en este grupo de edad<sup>2,5,6</sup>. Esta polémica se originó a principios de los años ochenta ante la dificultad para demostrar la efectividad de la vacuna en ancianos de grandes ensayos clínicos<sup>7</sup>. Se argumentó que el poder estadístico necesario para demostrar la eficacia protectora de la vacuna sólo podría conseguirse con ensayos clínicos con un número de participantes tan elevado que los hacía impracticables<sup>8</sup>. A partir de finales de la década de los ochenta, las recomendaciones de uso de la vacuna en mayores de 65 años se apoyan en los resultados de estudios observacionales. Por ello es oportuna una revisión sistemática y exhaustiva de la bibliografía, que incluya ensayos clínicos y estudios observacionales, y que, tras aplicar criterios de calidad metodológica, garantice una estimación no sesgada de la efectividad de la vacuna neumocócica en el anciano.

## Metodología

Con el objetivo de estimar la efectividad de la vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos capsulares para evitar la enfermedad producida por el neumococo en individuos mayores de 65 años, se llevó a cabo una revisión sistemática de la bibliografía, incluyendo tanto ensayos clínicos como estudios observacionales. Se realizó una búsqueda bibliográfica de los artículos publicados en castellano, inglés y francés, en el repertorio MEDLINE, del año 1964 al 2000; en EMBASE, de 1988 a 2000; se revisó la base de datos de la Cochrane Library en soporte CD-ROM<sup>9</sup>, hasta la primera entrega del año 2001; se buscaron referencias no identificadas con anterioridad tanto en las citas bibliográficas de los estudios identificados como en 4 revisiones, tres de ellas sistemáticas, sobre la efectividad de la vacuna de polisacáridos<sup>1-4</sup>, y se contactó con otros autores para solicitar información no publicada u otras referencias no identificadas.

Se utilizaron dos estrategias de búsqueda, una sensible, con los términos *pneumoc\* AND vaccin\* AND elderly*, y otra específica, con los términos *pneumoc\* AND vaccin\* AND elderly AND (efectivo\* OR eficaz\*)*. Se recuperaron aquellos artículos, tanto ensayos clínicos como estudios de cohortes o de casos y controles, que describieron resultados sobre el efecto de la vacuna en el riesgo de enfermedad neumocócica, definida como neumonía neumocócica o enfermedad invasora, ambas originadas por neumococos de los serotipos incluidos en la vacuna e identificados mediante cultivo, en poblaciones de adultos de 65 años o más. La enfermedad invasora fue definida como el aislamiento del neumococo de una localización anatómica normalmente estéril.

### Criterios de inclusión, exclusión y valoración de los estudios

Los estudios fueron valorados independientemente por 4 investigadores con criterios de validez predefinidos<sup>10-13</sup>, y las diferencias se resolvieron por consenso del grupo investigador. Los cri-

terios de inclusión para la selección de los estudios fueron: *a)* que incluyeran información sobre la administración de la vacuna en adultos de 65 años o más; *b)* que midieran el riesgo de neumonía o enfermedad invasora originadas por neumococos de los serotipos incluidos en la vacuna estudiada; *c)* que incluyeran información sobre la comparabilidad entre casos y controles o expuestos y no expuestos, definida como la pertenencia a una misma base de estudio de los dos grupos de comparación<sup>14</sup>; *d)* que la asignación al azar fuera oculta en el caso de los ensayos clínicos<sup>15</sup>; *e)* que tuvieran tasas de respuesta superiores al 80% en los estudios observacionales, o pérdidas inferiores al 10% en ensayos clínicos<sup>16</sup>; *f)* ausencia de sesgos de clasificación o violaciones graves del enmascaramiento<sup>15</sup>; *g)* que realizaran un control adecuado de las variables de confusión, y *h)* que existiera información suficiente para rehacer el análisis<sup>17</sup>. El incumplimiento de cualquiera de los dos primeros criterios (*a* y *b*) implicó la exclusión del estudio. El resto de criterios se consideraron parámetros para valorar la calidad de los estudios; una vez valorados, se clasificaron según la siguiente matriz<sup>12</sup>:

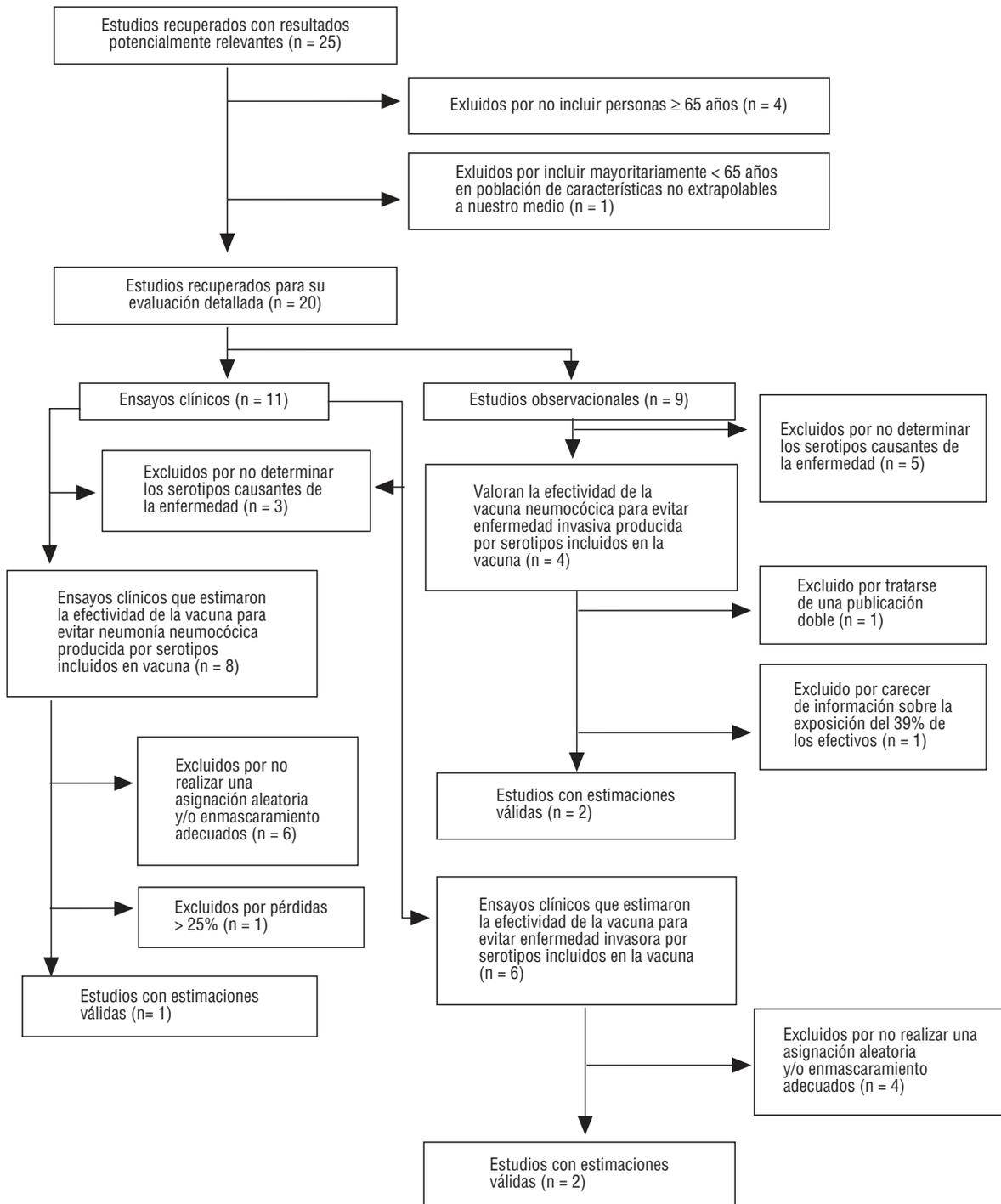
Interpretación	Según los criterios expuestos
A. Posibilidad reducida de resultados sesgados*	No vulnera ninguno de los criterios
B. Posibilidad moderada de resultados sesgados*	No cumple en su totalidad (cumple parcialmente) uno o más criterios
C. Es muy posible que los resultados estén sesgados*	No reúne uno o más de los criterios especificados
*Alterados por factores de confusión no controlados en el diseño o en el análisis	

Se eliminaron del análisis cuantitativo los estudios clasificados como C y se incluyeron los clasificados como A o B.

### Análisis

Se realizó un análisis descriptivo del año de publicación, los grupos de edad incluidos, tipo de población, diseño del estudio, número de serotipos incluidos en la vacuna estudiada, tipo de resultados estudiados y efectivos incluidos, así como las estimaciones del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza (IC). Dada la baja frecuencia de los sucesos de interés, la *odds ratio* (OR) se consideró como estimador no sesgado del RR. También, para cada uno de los estudios, se describieron los factores que comprometieron la validez de sus estimaciones y la probabilidad de resultados sesgados.

Posteriormente, y como paso previo a la estimación del efecto protector de la vacuna, se valoró la homogeneidad de los estudios mediante gráficos en los que se visualizaron las estimaciones puntuales del RR de enfermedad neumocócica y sus intervalos de confianza, así como su solapamiento o divergencia. Se puso a prueba la hipótesis de homogeneidad mediante la estimación del estadístico<sup>18</sup>  $\chi^2$ , se consideró la existencia de un grado de heterogeneidad significativo para valores de  $p < 0,10$ . Se exploró la posibilidad de un sesgo de publicación mediante la prueba de Egger<sup>19</sup>. Se estimó hasta qué punto características de los estudios como el diseño, el número de serotipos incluidos en la vacuna, el año de realización o la presencia de sesgos influyeron en la heterogeneidad observada de las estimaciones, para lo cual se realizó una regresión (metarregresión) de las características mencionadas sobre el logaritmo del RR<sup>20</sup>. Sólo cuando se cumplieron los criterios de inclusión y de validez y no pudo rechazarse la hipótesis de homogeneidad se estimaron el RR agregado y su intervalo por el método de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird<sup>18</sup>, con un nivel de confianza del 95%. Cuando



### Esquema general del estudio

Diagrama de flujo: estudios recuperados, valorados, excluidos y motivos de exclusión, tipo de estudio y resultados valorados.

**TABLA 1**  
**Estudios sobre la efectividad y eficacia de la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos en ancianos**

Estudio	Edad (años)	Tipo de estudio (diseño)	N.º de serotipos incluidos en la vacuna	Tipo de enfermedad neumocócica estudiada	Expuestos o casos	Casos observados en expuestos	No expuestos o controles	Casos observados en controles	RR u OR	IC del 95% del RR u OR
Kaufman, 1947 <sup>25</sup>	≥ 50	Ensayo clínico con grupo control	3	Enfermedad invasora por serotipos incluidos en la vacuna	5.750	3	5.153	33	0,08	0,16 a 0,26
				Muerte por enfermedad neumocócica (no específica serotipos)	5.750	40	5.153	98	0,37	0,25 a 0,53
				Neumonía neumocócica por serotipos incluidos en la vacuna	5.750	3	5.153	33	0,08	0,16 a 0,26
				Neumonía sin especificar	5.750	99	5.153	227	0,39	0,3 a 0,5
Austrian, 1980 <sup>7</sup>	≥ 45	Ensayo clínico con grupo control	12	Muerte asociada a enfermedad neumocócica por serotipos incluidos en la vacuna	6.782	4	6.818	6	0,67	0,14 a 2,83
				Muerte por todas las causas	6.782	45	6.818	47	0,96	0,62 a 1,48
				Neumonía sin especificar	6.782	278	6.818	265	1,05	0,89 a 1,25
				Neumonía neumocócica	6.782	40	6.818	42	0,96	0,60 a 1,51
				Neumonía neumocócica por serotipos incluidos en la vacuna	6.782	24	6.818	28	0,86	0,48 a 1,54
Bentley et al, 1981 <sup>29</sup>	≥ 65	Ensayo clínico con grupo control	14	Enfermedad invasora por serotipos incluidos en la vacuna	751	0	242	1	0	0 a 12,6
				Muerte asociada a enfermedad neumocócica por serotipos incluidos en la vacuna	751	3	242	0	1,28	0,13 a 63,48
				Neumonía neumocócica por serotipos incluidos en la vacuna	751	6	242	3	0,64	0,14 a 3,98
Shapiro y Clemens, 1984 <sup>30</sup>	≥ 55	Casos y controles	14	Enfermedad invasora	20	1	20	1	1	0,01 a 7737
Gaillat et al, 1985 <sup>31</sup>	≥ 55	Ensayo clínico con grupo control	14	Neumonía neumocócica por serotipos incluidos en la vacuna	937	1	749	5	0,16	0,003 a 1,43
				Neumonía sin especificar	937	9	749	31	0,23	0,1 a 0,5
Bolan et al, 1986 <sup>32</sup>	≥ 65	Casos y controles	14	Enfermedad invasora por serotipos incluidos en la vacuna	319	36	100	26	0,36	0,21 a 0,63
Klastersky et al, 1986 <sup>33</sup>	40-78	Ensayo clínico con grupo control	17	Enfermedad invasora por serotipos incluidos en la vacuna	26	1	21	1	0,81	0,01 a 63,39
				Infección respiratoria neumocócica	26	3	21	4	0,61	0,09 a 3,58
				Muerte por enfermedad neumocócica (no específica serotipos)	26	1	21	1	0,81	0,01 a 63,39
Simberkoff et al, 1986 <sup>35</sup>	≥ 55	Ensayo clínico con grupo control	14	Enfermedad invasora por serotipos incluidos en la vacuna	1.145	1	1.150	1	1	0,01 a 78,83
				Muerte asociada a enfermedad neumocócica por serotipos incluidos en la vacuna	1.145	1	1.150	0	2	0,1 a 118,53
				Muerte por todas las causas	1.145	211	1.150	171	1,24	1 a 1,52

*Continúa en página siguiente*

**TABLA 1** Estudios sobre la efectividad y eficacia de la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos en ancianos (*continuación*)

Estudio	Edad (años)	Tipo de estudio (diseño)	N.º de serotipos incluidos en la vacuna	Tipo de enfermedad neumocócica estudiada	Expuestos o casos	Casos observados en expuestos	No expuestos o controles	Casos observados en controles	RR u OR	IC del 95% del RR u OR
				Neumonía neumocócica por serotipos incluidos en la vacuna	1.145	6	1.150	7	0,86	0,24 a 2,99
Davis et al, 1987 <sup>36</sup>	40-80	Ensayo clínico con grupo control	14	Enfermedad invasora	50	1	53	0	2,12	0,11 a 125,1
				Neumonía neumocócica	50	1	53	0	2,12	0,11 a 125,1
				Muerte por enfermedad neumocócica	50	1	53	0	2,12	0,11 a 125,1
Forrester et al, 1987 <sup>37</sup>	≥ 50	Cohorte indirecto	14	Enfermedad invasora por serotipos incluidos en la vacuna	26	18	63	43	1,05	0,39 a 2,81
				Muerte por enfermedad neumocócica (no especifica serotipos)	26	13	63	23	0,98	0,42 a 2,28
Leech et al, 1987 <sup>38</sup>	40-89	Ensayo clínico con grupo control	14	Enfermedad invasora	92	1	97	0	2,11	0,11 a 124,43
				Muertes por todas las causas	92	6	97	11	0,57	0,17 a 1,70
Sims et al, 1988 <sup>39</sup>	≥ 55	Casos y controles	23	Enfermedad invasora	122	10	244	51	0,33	0,17 a 0,68
Gable et al, 1990 <sup>40</sup>	≥ 50	Cohortes retrospectivo	23	Neumonía sin especificar	759	17	1159	19	1,37	0,71 a 2,61
Shapiro et al, 1991 <sup>41</sup>	≥ 55	Cohorte indirecto	14 y 23	Enfermedad invasora por serotipos incluidos en la vacuna	206		206	23	0,6	0,29 a 1,23
Butler et al, 1993 <sup>42</sup>	≥ 65	Cohorte indirecto	14 y 23	Enfermedad invasora por serotipos incluidos en la vacuna	443	70	82	35	0,25	0,15 a 0,42
Farr et al, 1995 <sup>43</sup>	≥ 2 y ≥ 65	Casos y controles	14 y 23	Enfermedad invasora	85	6	152	26	0,41	0,17 a 1,02
Koivula et al, 1997 <sup>44</sup>	≥ 60	Ensayo clínico con grupo control	14	Neumonía sin especificar	1.364	27	1.473	36	0,81	0,47 a 1,37
				Muerte por enfermedad neumocócica (no especifica serotipos)	1.364	1	1.473	1	1,1	0,01 a 84,76
Ortqvist et al, 1998 <sup>45</sup>	≥ 65	Ensayo clínico con grupo control	23	Enfermedad invasora por serotipos incluidos en la vacuna	339	1	352	5	0,21	0,004 a 1,86
				Muerte asociada a enfermedad neumocócica	339	2	352	3	0,69	0,06 a 6,04
				Muerte por todas las causas	339	29	352	28	1,07	0,62 a 1,88
				Neumonía neumocócica	339	19	352	16	1,23	0,6 a 2,56
				Neumonía sin especificar	339	63	352	57	1,15	0,79 a 1,67
Honkanen et al, 1999 <sup>46</sup>	≥ 65	Ensayo clínico con grupo control	23	Enfermedad invasora por serotipos incluidos en la vacuna	13.980	2	12.945	5	0,37	0,03 a 2,26
				Neumonía neumocócica	13.980	52	12.945	40	1,2	0,78 a 1,87
				Neumonía sin especificar	13.980	145	12.945	116	1,15	0,9 a 1,49
Nichol et al, 2000 <sup>47</sup>	≥ 65	Cohortes retrospectivo	23	Hospitalización neumonía-influenza	1.280	90	618	82	0,53	0,39 a 0,72
				Muerte por todas las causas	1.280		618		0,71	0,56 a 0,91

RR: riesgo relativo; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

el intervalo de confianza del RR estimado incluyó el 1, se interpretó que la vacuna no confirió una protección significativa frente a la enfermedad neumocócica. La efectividad agregada de la vacuna se calculó como  $(1 - RR) \times 100^{21}$ . También se estimó el

número necesario de sujetos a vacunar (NNV) para evitar los desenlaces de interés<sup>22,23</sup>.

Los cálculos se llevaron a cabo con Excel, Access, Epi Info v. 6.04b y STATA v5.

## Resultados

Se identificaron 25 publicaciones que estudiaron la efectividad de la vacuna neumocócica comparada con un grupo control para evitar enfermedad neumocócica<sup>7,24-47</sup>. Cuatro fueron excluidas al referirse a adultos jóvenes o población infantil<sup>24,27,28,34</sup> y una quinta por incluir población a partir de 10 años de edad sin aportar información por grupos de edad y realizarse en un contexto difícilmente aplicable al mundo occidental<sup>26</sup>. De las 20 publicaciones restantes

(tabla 1), 11 fueron ensayos clínicos<sup>7,25,29,31,33,35,36,38,44-46</sup>, y 9, estudios observacionales<sup>30,32,37,39-43,47</sup>.

De los 11 ensayos clínicos recuperados, en 8 se analizó la eficacia de la vacuna para evitar enfermedad neumocócica producida por serotipos incluidos en la misma<sup>7,25,29,31,33,35,45,46</sup>; en 6 (tabla 2) no se llevó a cabo una asignación aleatoria adecuada de los participantes a un grupo control y otro experimental, ni existió enmascaramiento de los investigadores, de los sujetos sometidos a la intervención o ambos<sup>25,29,31,33,44,46</sup>; para los 5 restantes se

**TABLA 2** Características y criterios de validez de los ensayos clínicos recuperados

Estudio	Población incluida	Asignación aleatoria	Enmascaramiento			Observaciones
			Sujetos	Investigadores	Probabilidad de estimaciones sesgadas	
Kaufman, 1947 <sup>25</sup>	Pacientes que acudieron a dos centros de Nueva York (1937 a 1943)	Sí	No	No	Muy posible	No especificada la forma de asignación aleatoria. Ausencia de asignación a un placebo y de enmascaramiento. Posibilidad elevada de sesgos de selección y clasificación. Análisis no ajustado por factores de riesgo
Austrian, 1980 <sup>7</sup>	Pacientes mayores de 40 años asegurados en Kaiser Permanente	Sí	Sí	Sí	Moderada	El 37% de los sujetos incluidos con edades ≥ 65 años y el 33% < de 55
Bentley et al, 1981 <sup>29</sup>	Pacientes institucionalizados en residencias asistidas	No	No	No	Muy posible	Tasas de pérdida superiores al 20%. Se obtuvieron muestras del 74% de las neumonías y, de éstas, muestras para hemocultivo del 64%
Gaillat et al, 1985 <sup>31</sup>	Pacientes institucionalizados en residencias para ancianos	Sí	No	No	Muy posible	No se trató de una asignación aleatoria oculta, el estudio se desarrolló en 54 instituciones para la tercera edad de características heterogéneas, no aporta información sobre las características y repercusión de las pérdidas
Klastersky et al, 1986 <sup>33</sup>	Pacientes con cáncer de pulmón	No	No	No	Muy posible	Incluye 50 pacientes con rango de edad de 42 a 78 años
Simberkoff et al, 1986 <sup>35</sup>	Pacientes de riesgo que acudieron a centros dependientes de la Veterans Administration	Sí	Sí	Sí	Reducida	Se consideraron pacientes de riesgo los mayores de 55 años y con uno o más procesos crónicos de origen cardíaco, pulmonar, renal, hepático, alcoholismo o diabetes
Davis et al, 1987 <sup>36</sup>	Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Sí	Sí	Sí	Moderada	No aporta información sobre la distribución de edad. No aporta información sobre serotipos
Leech et al, 1987 <sup>38</sup>	Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Sí	Sí	Sí	Moderada	No especificada la forma de asignación aleatoria. No aporta información sobre la distribución de edad. No aporta información sobre serotipos
Koivula et al, 1997 <sup>44</sup>	Habitantes mayores de 60 años del área del estudio	Sí	No	No	Muy posible	Los participantes fueron asignados a recibir la vacuna de la gripe y la neumocócica o sólo la de la gripe
Ortqvist et al, 1998 <sup>45</sup>	Pacientes > de 50 años con antecedentes de un ingreso previo por neumonía	Sí	Sí	Sí	Moderada	Se incluyó a 38 pacientes fuera de protocolo
Honkanen et al, 1999 <sup>46</sup>	Estudio comunitario	Sí	No	No	Muy posible	Asignación aleatoria según año de nacimiento. Se comparó la vacunación antigripal frente a la vacunación neumocócica junto con la antigripal

**TABLA 3**  
**Características y criterios de validez de los estudios observacionales recuperados**

Estudio	Características de la población incluida	Presencia de sesgos			Observaciones
		Selección	Clasificación	Posibilidad de estimaciones sesgadas	
Shapiro y Clemens, 1984 <sup>30</sup>	Pacientes admitidos en el hospital donde se realizó el estudio	No	No	Moderado	Se efectúan dos análisis, uno apareado y otro posterior sin aparear; este segundo es considerado no adecuado. No incluye información por serotipos
Bolan et al, 1986 <sup>32</sup>	Aislamientos de neumococos recibidos en el CDC (1978-1984)	No	No	Moderada	Resultados que incluyen esta misma serie de pacientes se publican en 1993
Forrester, 1987 <sup>37</sup>	Pacientes hospitalizados en el centro en el que se realiza el estudio	No	No	Moderado	5% de los pacientes con enfermedad invasora vacunados menores de 50 años frente al 15% de los no vacunados
Sims, 1988 <sup>39</sup>	Pacientes hospitalizados	Sí	Sí	Muy posible	Se descartaron 107 sujetos (46%) con enfermedad invasora de 229 identificados por carecer de información sobre los mismos, a pesar de cumplir el resto de criterios de inclusión. Ausencia de enmascaramiento de los investigadores
Gable et al, 1990 <sup>40</sup>	Asegurados en Blue Cross/ Blue Shield	No	No	Muy posible	El sesgo es introducido por un análisis inadecuado. Sin embargo, aportan resultados que permiten estimar el efecto de la vacuna. Cohorte retrospectiva, a partir de datos administrativos. No aporta información sobre serotipos
Shapiro et al, 1991 <sup>41</sup>	Aislamientos de neumococos realizados en 11 hospitales (1984-1990)	Sí	Sí	Moderado o muy posible	Dudas sobre que los casos y los controles fuesen seleccionados a partir de la misma base del estudio. Exclusión de 122 casos cuyo origen fueron serotipos incluidos en la vacuna de 23 polisacáridos y no en la de 14. Sin embargo, aporta una estimación no sesgada del efecto de la vacunación en mayores de 65 años
Butler et al, 1993 <sup>42</sup>	Aislamientos de neumococos recibidos en el CDC (1978-1992)	Sí	Sí	Muy posible	Se identificaron 4.624 casos de enfermedad invasora, 1.787 (39%) no fueron incluidos en el análisis por carecer de información sobre la vacunación
Farr et al, 1995 <sup>43</sup>	Pacientes hospitalizados con enfermedad invasora	No	No	Moderado	No aporta información sobre serotipos
Nichol et al, 2000 <sup>47</sup>	Mayores de 65 años con enfermedad pulmonar obstructiva crónica enrolados en una HMO	Sí	Sí	Muy posible	Estudio de cohortes retrospectivo. Los vacunados difieren en cuanto a la edad, patología asociada, acceso a la vacunación antigripal. Las tasas de sucesos observados o descritos son muy elevadas. No aporta información sobre serotipos

concluyó la existencia de una posibilidad baja o moderada de estimaciones sesgadas al haberse realizado una asignación aleatoria de los participantes y existir un enmascaramiento de investigadores y participantes<sup>7,35,36,38,45</sup>.

De los 9 estudios observacionales recuperados, cuatro analizaron la efectividad de la vacuna para evitar enfermedad neumocócica producida por serotipos incluidos en ella<sup>32,37,41,42</sup>; 6 presentaron posibilidades altas de estimaciones sesgadas (tabla 3). Los pacientes descritos en el estudio de Bolan et al<sup>32</sup> fueron incluidos en el estudio publicado por Butler et al<sup>42</sup> y, mientras que en el primero no se aportaron datos sobre la exhaustividad en la información

sobre la exposición, en el segundo se careció de información sobre la exposición del 39% de los sujetos susceptibles de ser incluidos, por lo que fue posible considerar insuficiente la validez de las estimaciones. En el estudio de Sims et al<sup>39</sup> fueron descartados 107 sujetos (46%) de los 229 identificados por carecer de información sobre la exposición. Los dos estudios de Shapiro et al<sup>30,41</sup>, publicados en 1984 y 1991, presentaron características que concordaron con criterios compatibles con estimaciones moderadamente válidas, junto con estimaciones que cambiaron de sentido, por una parte al rehacer el análisis, tras obviar el apareamiento en un estudio de casos y controles apareado<sup>30</sup>, o

**TABLA 4** Efectividad de la vacuna neumocócica para evitar enfermedad por *S. pneumoniae* en personas de 65 o más años de edad

Proceso	Efectividad (IC del 95%)	N.º de sujetos a vacunar <sup>22,23</sup> (IC del 95%)		
		Estimación N.º de sujetos a vacunar para evitar un caso	Límite inferior del IC del 95% N.º de sujetos a vacunar para producir un caso	Límite superior del IC del 95% N.º de sujetos a vacunar para evitar un caso
Neumonía neumocócica por serotipos incluidos en la vacuna	14% (-199 al 76%)	1.197	85 o más	242 o más
Enfermedad invasora por neumococos de los serotipos incluidos en la vacuna	32% (-18 al 61%)	785	1.399 o más	412 o más

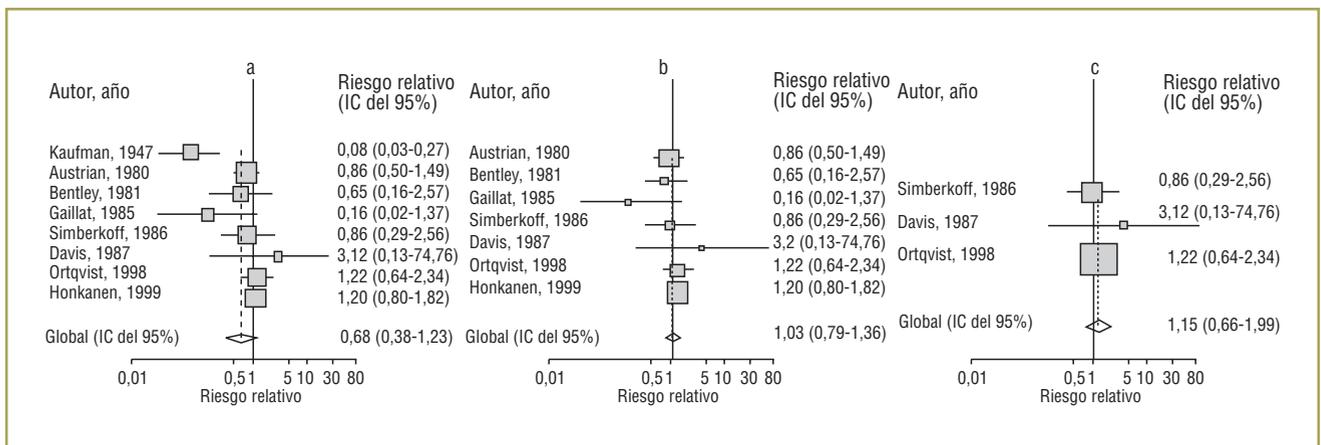
IC: intervalo de confianza.

al prescindir de la información disponible de 122 casos precisamente vacunados con la vacuna de 23 polisacáridos<sup>41</sup>. El estudio de Gable et al<sup>40</sup> se realizó a partir de datos administrativos y con un análisis inadecuado. Por último, en el estudio de Nichol et al<sup>47</sup> los expuestos y no expuestos a la vacuna no pudieron ser considerados miembros de una misma experiencia poblacional de riesgo.

*Efecto de la vacuna sobre la neumonía neumocócica por serotipos incluidos en ella*

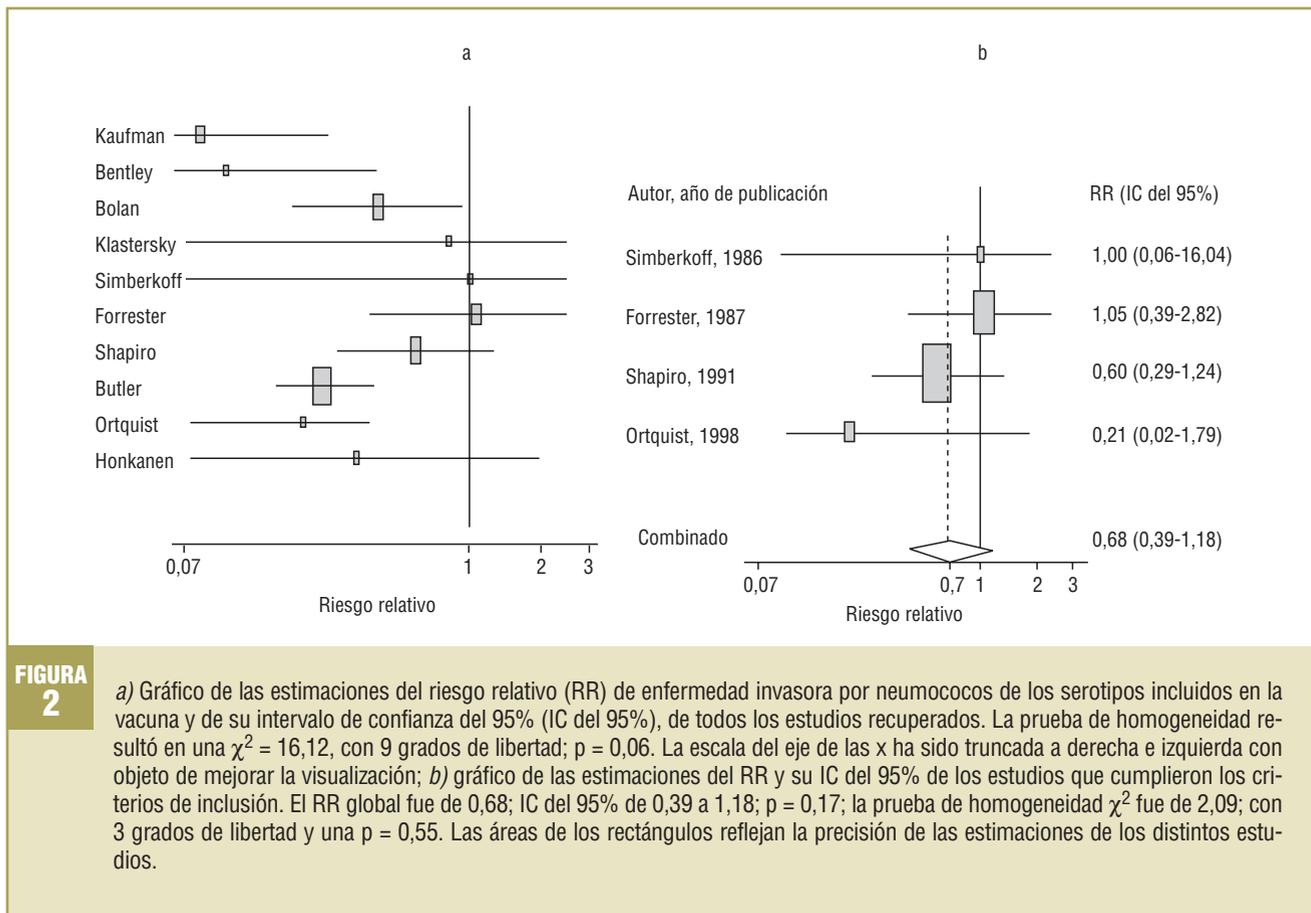
Ocho de los ensayos clínicos recuperados (tabla 1; fig. 1a) estimaron el riesgo relativo de padecer neumonía neumocócica de los vacunados frente a los no vacunados<sup>7,25,29,31,35,36,45,46</sup>. Tres<sup>36,45,46</sup> no realizaron estimaciones sobre neumonías neumocócicas originadas por

serotipos incluidos en la vacuna (tabla 2). Sólo en el estudio de Kaufman et al<sup>25</sup>, con una vacuna compuesta por tres serotipos capsulares (tabla 1), se efectuó una estimación favorable de la eficacia protectora de la vacuna. Como se observa en la figuras 1a y b, este estudio difícilmente puede considerarse similar al resto de los realizados entre 1980 y 1998. Ninguno de los ensayos clínicos restantes estimó un RR significativamente protector de la vacuna (fig. 1b). En la figura 1c se representan las estimaciones de los tres ensayos (de los 8 iniciales) que cumplieron los criterios de validez de las estimaciones (tabla 2). Fue excluido el ensayo de Austrian<sup>7</sup>, ya que en éste se obtuvieron muestras para la identificación del serotipo causante en menos del 75% de los pacientes con neumonía, aunque, como se observa en la figura 1 y tabla 1, sus estimaciones no indicaron en ningún



**FIGURA 1**

Gráfico de los riesgos relativos de neumonía neumocócica. En la primera figura (a) se incluyen todos los estudios que midieron la efectividad de la vacuna para evitar este desenlace; la prueba de homogeneidad resultó en una  $\chi^2 = 191,63$ ; con 7 grados de libertad, y  $p < 0,001$ . En la segunda figura (b), tras excluir el estudio de Kaufman<sup>25</sup>, la prueba de homogeneidad de la  $\chi^2$  fue de 2,69; con 7 grados de libertad y  $p = 0,85$ . La tercera figura (c) incluye los tres estudios que valoraron el riesgo relativo (RR) de neumonía neumocócica de los vacunados frente a los no vacunados y que cumplieron los criterios de calidad metodológica; sin embargo, en dos (Davis et al<sup>36</sup> y Ortqvist et al<sup>45</sup>) no se valoraron los serotipos causantes. Las áreas de los rectángulos reflejan la precisión de las estimaciones de los distintos estudios.



**FIGURA 2**

a) Gráfico de las estimaciones del riesgo relativo (RR) de enfermedad invasora por neumococos de los serotipos incluidos en la vacuna y de su intervalo de confianza del 95% (IC del 95%), de todos los estudios recuperados. La prueba de homogeneidad resultó en una  $\chi^2 = 16,12$ , con 9 grados de libertad;  $p = 0,06$ . La escala del eje de las x ha sido truncada a derecha e izquierda con objeto de mejorar la visualización; b) gráfico de las estimaciones del RR y su IC del 95% de los estudios que cumplieron los criterios de inclusión. El RR global fue de 0,68; IC del 95% de 0,39 a 1,18;  $p = 0,17$ ; la prueba de homogeneidad  $\chi^2$  fue de 2,09; con 3 grados de libertad y una  $p = 0,55$ . Las áreas de los rectángulos reflejan la precisión de las estimaciones de los distintos estudios.

caso una eficacia protectora de la vacuna. Por último, sólo el ensayo clínico de Simberkoff et al<sup>35</sup>, llevado a cabo en 1986, cumplió los criterios de inclusión, tanto de validez de sus estimaciones como en la especificidad en nuestra definición de caso, al realizar estimaciones sobre el riesgo de neumonía neumocócica por serotipos incluidos en la vacuna. La mejor estimación disponible situó el RR de neumonía neumocócica de los vacunados, frente a los no vacunados, en el 0,86, con un IC del 95% de 0,24 a 2,99. La efectividad para evitar neumonías neumocócicas producidas por los serotipos incluidos en la vacuna fue del 14%, con un IC del 95% de -199 al 76%.

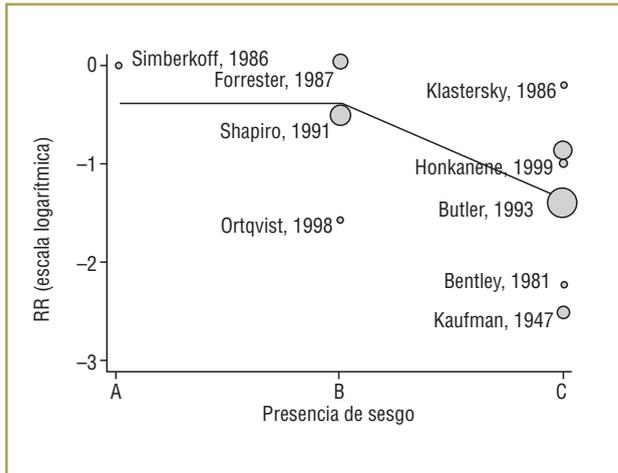
El número necesario de sujetos a vacunar (NNV) para evitar un caso fue de 1.197, con un IC que incluyó la posibilidad de originar un caso de neumonía neumocócica por cada 85 vacunados o más, o de evitar un caso por cada 242 individuos vacunados o más; este intervalo incluyó el valor infinito (tabla 4).

*Efecto de la vacuna sobre la enfermedad invasora por serotipos incluidos en ella*

Diez estudios realizaron estimaciones de la efectividad de la vacuna sobre la enfermedad invasora producida por serotipos incluidos en ella (fig. 2a) y sólo tres (Kaufman<sup>25</sup>, Bolan et al<sup>32</sup> y Butler et al<sup>42</sup>) concluyeron que la vacuna

fue significativamente superior al placebo (fig. 2a). El estudio de Kaufman<sup>25</sup> presentó importantes limitaciones en cuanto a la asignación aleatoria de los participantes o el enmascaramiento de los investigadores; los estudios de Bolan et al<sup>32</sup> y Bultler et al<sup>42</sup> publicaron los resultados de la misma serie de pacientes y no aportaron información sobre la exposición en un alto porcentaje de casos. Los estudios de Bentley et al<sup>29</sup>, Klustersky et al<sup>33</sup> y Honkanen et al<sup>46</sup> tampoco reunieron los criterios requeridos por deficiencias en la asignación aleatoria de los sujetos a las intervenciones y ausencia de enmascaramiento de investigadores o participantes (tabla 2).

De los 10 estudios reseñados, dos ensayos clínicos (Simberkoff et al<sup>35</sup> y Ortqvist et al<sup>45</sup>) y dos estudios observacionales (Forrester et al<sup>37</sup> y Shapiro et al<sup>41</sup>) reunieron los criterios de calidad metodológica suficientes para confiar en la validez de sus resultados (tablas 2 y 3). El RR agregado de enfermedad invasora fue de 0,68, con un IC del 95% de 0,39 a 1,18 y un valor de  $p = 0,17$  (fig. 2b). La prueba de la  $\chi^2$  para el contraste de hipótesis de homogeneidad entre los distintos estudios fue de 2,09, con 3 grados de libertad, y una  $p = 0,55$ . En cuanto a la prueba de Egger, para valorar la posibilidad de sesgos de publicación, el resultado no fue significativo ( $p = 0,79$ ). La efectividad de la vacuna fue del 32%, con un IC del 95%



**FIGURA 3**

Resultado de la metarregresión del efecto del sesgo sobre las estimaciones de la efectividad de la vacuna para evitar enfermedad invasora. Las estimaciones de los estudios clasificados AB fueron significativamente distintas ( $p = 0,004$ ) de las obtenidas en los estudios clasificados como C. La interpretación de los valores representados en el eje de la x es: A, baja posibilidad de resultados sesgados; B, posibilidad moderada de resultados sesgados; C, posibilidad alta de resultados sesgados (véase el apartado «Metodología»).

de -18 al 61%, incluyendo una estimación negativa de su efecto.

El NNV para evitar un caso de enfermedad invasora fue de 785, con un IC que incluyó la posibilidad de originar un caso de enfermedad invasora por cada 1.399 vacunados o más, o de evitar un caso por cada 412 vacunados o más. De nuevo, este intervalo incluyó el valor infinito (tabla 4).

*Análisis de sensibilidad*

En cuanto a la efectividad de la vacuna en la prevención de la neumonía neumocócica, y tal como se observa en la figura 1a, el estudio de Kaufman<sup>25</sup> explicó la heterogeneidad en las estimaciones del riesgo de neumonía neumocócica, extremo que se comprobó en el análisis de metarregresión, en el que ni el número de serotipos incluidos en la vacuna ni el año de realización o la presencia de sesgos alteraron significativamente los resultados tras la exclusión del estudio mencionado.

Tal como se observa en la figura 2a, los resultados de los trabajos que estudiaron la efectividad de la vacuna para evitar enfermedad invasora presentaron un alto grado de heterogeneidad. En el análisis de metarregresión sobre el logaritmo del RR, y al tener en cuenta el año de realización del estudio, el diseño, los serotipos incluidos y la presencia de sesgos, fue este último factor el que mejor explicó ( $p = 0,009$ ) la variabilidad de los resultados observados

(fig. 3), hasta el punto de que la estimación puntual de la efectividad de la vacuna fue 2,6 veces superior en aquellos estudios en los que se consideró comprometida la validez de sus estimaciones comparada con la efectuada por los estudios no sesgados (clasificados como A o B), pasando el RR de 0,26 a 0,68 e incluyendo el IC, en este último caso, la nulidad del efecto.

**Discusión**

Veinticinco años después de la primera autorización de la vacuna de polisacáridos capsulares frente al neumococo, todavía persiste la incertidumbre sobre su eficacia y algunos autores advierten que es preciso revisar, a la luz de los conocimientos actuales, las recomendaciones a favor de su uso sistemático en las personas de 65 años o más<sup>4</sup>. A ello ha contribuido que los defensores de la vacuna apoyaran la posición de impracticabilidad de los ensayos clínicos y de la suficiencia de los estudios observacionales<sup>8</sup>. La presente revisión sistemática de la bibliografía y metaanálisis incluye estudios observacionales y ensayos clínicos, y obtiene estimaciones de la efectividad de la vacuna en las que el límite inferior del intervalo de confianza es negativo, esto es, no se encontraron pruebas de la efectividad de la vacuna neumocócica para reducir o evitar enfermedad neumocócica en el anciano. Estos resultados concuerdan con los hallazgos de Fine et al<sup>1</sup> y de Moore et al<sup>4</sup>, que solamente incluyeron ensayos clínicos en su revisiones.

Son varios los factores que pueden comprometer los resultados de una revisión sistemática de la bibliografía<sup>19</sup>. Un sesgo posible deriva de la falta de inclusión de estudios, sea por el predominio de las publicaciones en inglés, y por tanto, a una menor probabilidad para ser citadas y recuperadas publicaciones en otros idiomas; porque las bases de datos utilizadas en la búsqueda sean selectivas en las citas que contienen, o también por no recuperar trabajos no publicados, la mayoría de las veces por presentar resultados negativos. En el presente estudio no se restringió la búsqueda al idioma inglés, se realizaron búsquedas tanto en MEDLINE como en EMBASE, o en la Cochrane Library, y se realizaron los esfuerzos necesarios para recuperar los trabajos no publicados, como el estudio de Austrian<sup>7</sup>, un ensayo clínico con asignación aleatoria oculta, doble enmascaramiento y con un número de participantes elevado (13.600). Se contactó con otros autores a fin de recabar información sobre publicaciones adicionales y se escrutaron las referencias bibliográficas de los trabajos recuperados. De hecho, el resultado de la prueba de Egger, practicada sobre los estudios que valoraron la enfermedad invasora, estuvo a favor de la ausencia de resultados sesgados por la falta de inclusión de estudios<sup>19</sup>.

También cabe la posibilidad de error al realizar una elección y aplicación sesgada de los criterios de inclusión y exclusión, en la extracción de los datos o en la aplicación de



los criterios de calidad. Con objeto de evitar esta posibilidad los objetivos y los criterios de inclusión se definieron antes del inicio del estudio<sup>12</sup>. Además, se incluyeron tanto ensayos clínicos como estudios observacionales. Los estudios fueron revisados y valorados de forma independiente por los autores del presente trabajo utilizando el mismo método de análisis.

En cuanto a los estudios incluidos, las posibles fuentes de heterogeneidad se redujeron al adecuar nuestra selección a la pregunta que motivó el presente trabajo. Así, la aplicación de la edad como criterio de inclusión motivó la exclusión de aquellos estudios realizados sobre población infantil o adultos jóvenes, con respuestas a la vacuna distintas de las observadas en ancianos<sup>1</sup>; además, se optó por incluir sólo estudios con desenlaces clínicos no ambiguos, que valoraron la protección conferida frente a la neumonía neumocócica o enfermedad invasora originadas ambas por *Streptococcus pneumoniae* de los serotipos incluidos en la vacuna. Otra fuente de heterogeneidad entre los estudios incluidos pudo derivarse de la agregación de los resultados de ensayos clínicos y estudios observacionales. Sin embargo, cuando concurren en su diseño elementos suficientes de rigor y realización, los resultados de ensayos clínicos y estudios observacionales son coincidentes<sup>48,49</sup>. La heterogeneidad de los resultados, tanto de los estudios incluidos como de los no incluidos (fig. 2a), se explicó fundamentalmente por la presencia o ausencia de factores que comprometieron la validez de los resultados estimados (fig. 3), frente a otros factores como el tipo de diseño, el año de publicación o el número de serotipos incluidos en la vacuna, que no afectaron significativamente a las estimaciones.

Por otra parte, cabe considerar adecuado el modelo estadístico de efectos aleatorios para agregar los datos de los distintos estudios, frente a un modelo de efectos fijos. Mientras éste asume que las diferencias en las estimaciones se deben únicamente a un error de muestreo, el modelo de efectos aleatorios tiene además en cuenta que los estudios incluidos estiman diferentes magnitudes de la efectividad de la vacuna, al haberse llevado a cabo sobre grupos de participantes de características no homogéneas. Éste fue el caso en la presente revisión, al realizarse los estudios recuperados, con independencia de la edad, sobre poblaciones con distintos perfiles de riesgo<sup>18</sup>.

La discrepancia entre los resultados obtenidos con los de la revisión sistemática de Hutchinson et al<sup>3</sup> se explica porque dichos autores agregaron los resultados obtenidos a partir de estudios realizados en distintos grupos de edad, hecho que al ser tenido en cuenta anuló la significación estadística de las estimaciones.

Por último, y siguiendo la nomenclatura propuesta por Altman<sup>23</sup>, los resultados se presentan como la estimación del número necesario de sujetos a vacunar y su intervalo de confianza. Extrapolados éstos a la incidencia de casos de enfermedad invasora más plausible en la comunidad<sup>50</sup>, 50 por 100.000 mayores de 65 años, y suponiendo que el

## Lo conocido sobre el tema

- Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos concluyen que la vacuna no es mejor que el placebo para evitar la enfermedad neumocócica en el anciano.
- La recomendación de administrar la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos a los ancianos se apoya en los resultados de estudios observacionales de rigor metodológico dispar y con resultados no siempre consistentes.

## Qué aporta este estudio

- Una revisión sistemática de los ensayos clínicos y de los estudios observacionales que han estudiado el efecto de la vacuna en las tasas de enfermedad neumocócica en el anciano.
- La mejor estimación disponible de la efectividad de la vacuna para evitar enfermedad neumocócica en el anciano es del 32%, con un intervalo de confianza del 95% de -18 al 61%.
- El número de ancianos a vacunar para evitar un caso de enfermedad invasora producida por los serotipos incluidos en la vacuna es de 7.000; el intervalo de confianza de esta estimación incluye la posibilidad de generar un caso por cada 12.000 vacunados.

90% podría ser originado por alguno de los serotipos incluidos en la vacuna, el número estimado de sujetos a vacunar para evitar un caso de enfermedad invasora se situaría en 6.947, con un intervalo de confianza que incluiría la posibilidad de originar un caso de enfermedad invasora por cada 12.352 vacunados o más, hasta la de evitar un caso por cada 3.644 vacunados o más. Estas estimaciones implican la imposibilidad de afirmar la existencia de pruebas suficientes a favor de la vacuna, y sitúa la estimación en un abanico de valores que incluyen, además del efecto nulo, la posibilidad de que la vacuna contribuya a que se produzcan casos de la enfermedad que se pretende evitar. En conclusión, en la revisión realizada no se encontraron pruebas de la efectividad de la vacuna neumocócica de polisacáridos capsulares no conjugados de *S. pneumoniae* para reducir o evitar la enfermedad neumocócica en el anciano. A la luz de los hallazgos de la presente revisión y el metaanálisis, es necesario concluir que la indicación sistemática de esta vacuna a la población mayor de 65 años no puede realizarse sin contar con resultados de ensayos clínicos que demuestren de forma inequívoca su eficacia protectora.

## Agradecimientos

A la Dra. Soledad Márquez Calderón, Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada; al Dr. Juan B. Bellido, Sección de Epidemiología, Centro de Salud Pública de Castellón, y al Dr. Vicente Palop, Unidad de Geriátrica, Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Ribera, Alzira (Valencia), por sus comentarios y aportaciones a las distintas versiones de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:2666-77.
2. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46(RR-8):1-24.
3. Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can Fam Physician* 1999;45:2381-93.
4. Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Fam Pract* 2000;1:1.
5. Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre la vacuna neumocócica. *Med Clin (Barc)* 1994;102:383-6.
6. Gosálbes-Soler V, Márquez-Calderón S, Maiques-Galán A, Latorre Pérez J, Bernal-Delgado E, Puig-Barberà J, et al. Actividades preventivas en atención primaria: identificación de áreas de concordancia entre guías de práctica clínica basadas en la evidencia. *Med Clin (Barc)* 2000;114(Supl 2):88-92.
7. Austrian R. Surveillance of pneumococcal infection for field trials of polyvalent pneumococcal vaccines. DAB-VDP-12-84, 1-84. 1980 [ref. type: report]. Bethesda (MD), National Institute of Health.
8. Clemens JD, Shapiro ED. Resolving the pneumococcal vaccine controversy: are there alternatives to randomized clinical trials? *Rev Infect Dis* 1984;6:589-600.
9. The Cochrane Library, Issue 1, Updated quarterly. Oxford: Update Software, 2001.
10. Jadad AR, Cook DJ, Jones A, Klassen TP, Tugwell P, Moher M, et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA* 1998;280:278-80.
11. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of reporting of meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.
12. Clarke M, Oxman AD, editors. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.0* [updated July 1999]. The Cochrane Library [database on CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software, 2000.
13. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-12.
14. Miettinen OS. The «case-control» study: valid selection of subjects. *J Chronic Dis* 1985;38:543-8.
15. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12.
16. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2000.
17. Khan KS, Daya S, Jadad A. The importance of quality of primary studies in producing unbiased systematic reviews. *Arch Intern Med* 1996;156:661-6.
18. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
19. Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
20. Sharp S. sbe23: meta-analysis regression. *Stata Tech Bull* 1998;42:16-24.
21. Miettinen OS. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 1974;99:325-32.
22. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;318:1728-33.
23. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317:1309-12.
24. MacLeod CM, Hodges RG, Heidelberg M, Bernhard WG. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med* 1945;82:445-65.
25. Kaufman P. Pneumonia in old age: active immunization against pneumonia with pneumococcus polysaccharide-results of a six year study. *Arch Intern Med* 1947;79:518-31.
26. Riley ID, Tarr PI, Andrews M, Pfeiffer M, Howard R, Challands P, et al. Immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine. Reduction of adult respiratory mortality in a New Guinea Highlands community. *Lancet* 1977;1:1338-41.
27. Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, Koornhof HJ, Hilleman MR. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977;238:2613-6.
28. Austrian R. Prevention of pneumococcal infection by immunization with capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: current status of polyvalent vaccines. *J Infect Dis* 1977;136(Suppl 1):38-42.
29. Bentley DW, Ha K, Mamot K, Moon D, Moore L, Poletto P, et al. Pneumococcal vaccine in the institutionalized elderly: design of a nonrandomized trial and preliminary results. *Rev Infect Dis* 1981;3(Suppl):71-81.
30. 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.
31. Gaillat J, Zmirou D, Mallaret MR, Rouhan D, Bru JP, Stahl JP, et al. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes âgées vivant en institution. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1985;33:437-44.
32. Bolan G, Broome CV, Facklam RR, Plikaytis BD, Fraser DW, Schlech WF. Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. *Ann Intern Med* 1986;104:1-6.
33. Klastersky J, Mommen P, Cantraine F, Safary A. Placebo controlled pneumococcal immunization in patients with bronchogenic carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:807-13.
34. Riley ID, Lehmann D, Alpers MP, Marshall TF, Gratten H, Smith D. Pneumococcal vaccine prevents death from acute lower-respiratory-tract infections in Papua New Guinean children. *Lancet* 1986;2:877-81.

35. Simberkoff MS, Cross AP, Al IM, Balth AL, Geiseler PJ, Nadler J, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;315:1318-27.
36. Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. A pilot study. *Chest* 1987;92:204-12.
37. Forrester HL, Jahnigen DW, LaForce FM. Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population. *Am J Med* 1987;83:425-30.
38. Leech JA, Gervais A, Ruben FL. Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* 1987;136:361-5.
39. Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, King LR, Zwick WC, Schwartz JS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988;108:653-7.
40. Gable CB, Holzer SS, Engelhart L, Friedman RB, Smeltz F, Schroeder D, et al. Pneumococcal vaccine. Efficacy and associated cost savings. *JAMA* 1990;264:2910-5.
41. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60.
42. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-31.
43. Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, Fisch MJ, Germanson TP, Adal KA, et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. Results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995;155:2336-40.
44. Koivula I, Sten M, Leinonen M, Makela PH. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997;103:281-90.
45. Ortvqvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Hofer M, Leinonen M, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998;351:399-403.
46. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, Herva E, Sankilampi U, Laara E, et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999;17:2493-500.
47. Nichol KL, Baken L, Wuorena J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 2000;159:2437-42.
48. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878-86.
49. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-92.
50. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998: opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001;285:1729-35.

## COMENTARIO EDITORIAL

# Enfermedad neumocócica: ¿es posible la prevención?

M.J. Álvarez Pasquín y J.J. Gómez Marco

Miembros del grupo de enfermedades infecciosas del PAPPs-semFYC. Madrid.

Las dos estrategias para hacer frente a las infecciones neumocócicas son la utilización racional de los antibióticos y el uso de vacunas. La prevención efectiva de la infección por *Streptococcus pneumoniae* constituye una prioridad relevante en esta era en que la emergencia de cepas resistentes a antibióticos tiene la capacidad de poner en peligro los esfuerzos para disminuir la mortalidad por infección neumocócica invasiva.

Pese a la gravedad que supone la enfermedad neumocócica, no disponemos todavía de una vacuna que haya demostrado su efectividad en todos los grupos diana. Por un lado, la vacuna de polisacáridos, aunque ha demostrado ser eficaz en la prevención de la enfermedad invasiva en inmunocompetentes, según los estudios en diversos grupos de población con algún tipo de inmunodepresión posee

- Las dos estrategias para hacer frente a las infecciones neumocócicas son la utilización racional de los antibióticos y el uso de vacunas.
- Existen varios metaanálisis que ponen de manifiesto la controversia que hay respecto a la eficacia de la vacuna antineumocócica de polisacáridos.
- Queda por investigar la posibilidad de uso de las vacunas conjugadas en adultos, sobre todo en aquellos grupos de mayor riesgo.
- ¿La cesación tabáquica disminuiría la incidencia de la enfermedad invasiva neumocócica en ancianos?

una dudosa eficacia en pocos subgrupos. Sigue existiendo una evidencia escasa de su uso en asmáticos, en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y, por supuesto, lo que es objeto de este comentario editorial, en personas mayores de 65 años. Asimismo, en otros subgrupos como los fumadores y los afroamericanos, que tienen mayor riesgo de padecer esta enfermedad, no se encuentran hasta ahora en las recomendaciones de vacunación<sup>1</sup>.

Respecto a la inmunogenicidad de la vacuna, la respuesta inmunitaria inducida por ésta no es igual en todos los pacientes ni para todos los serotipos. Además, la inmunogenicidad no garantiza la producción de anticuerpos opsonizantes. Un estudio ha demostrado la ineffectividad de la vacuna antineumocócica de polisacáridos en los ancianos por la menor producción de anticuerpos opsonizantes, independientemente del título de anticuerpos producidos<sup>2</sup>.

Existen varios metaanálisis que ponen de manifiesto la controversia que hay respecto a la eficacia de la vacuna antineumocócica de polisacáridos, como el de Moore et al. En dicho trabajo se entremezclan en el análisis circunstancias con poblaciones, como ya comentamos en su día, comparándose la efectividad de la vacuna en población general, pacientes inmunodeprimidos y ancianos<sup>3</sup>. El metaanálisis publicado en este número, además de ser un reto realizar un análisis de esta calidad desde la atención primaria, por lo que hemos de felicitar a los autores, goza de la particularidad de haber sido exhaustivo en cuanto a la metodología de búsqueda y agrupar una subpoblación con la misma característica de inmunodepresión. No encuentran pruebas de efectividad de la vacuna antineumocócica de polisacáridos en el anciano. Como comentan los autores en su trabajo, el metaanálisis realizado por Hutchinson presenta datos contradictorios con los obtenidos por Puig et al, al agregar resultados obtenidos en distintos grupos de edad, hecho que al ser tenido en cuenta anuló la significación estadística de las estimaciones. Tampoco el trabajo de Cornu et al encuentra efecto preventivo en su revisión, hecho que los autores achacan a falta de poder estadístico<sup>4</sup>.

Sin embargo, existen dudas respecto a la indicación de esta vacuna: ¿es ineficaz pero coste-efectiva?; una estrategia conjunta de aplicación durante la campaña antigripal, al aumentar las coberturas, ¿mejoraría su rendimiento? Algunos estudios clínicos señalan el efecto aditivo de esta doble vacunación en la prevención de la neumonía adquirida en la comunidad, especialmente en ancianos que poseen mayor riesgo de padecer esta enfermedad y de ingreso hospitalario<sup>5</sup>. ¿Es conveniente su aplicación en pacientes ancianos institucionalizados para prevenir brotes de la enfermedad?; ¿existen subgrupos en esta edad en los que su indicación esté claramente establecida, como aquellos que padecen enfermedad pulmonar crónica? Los indicios parecen apuntar a que esta controvertida vacuna desempeña algún papel.

La reciente aparición de las vacunas antineumocócicas conjugadas, de utilidad pediátrica en el momento actual, parece interrumpir la transmisión de neumococos resistentes a antibióticos, por lo que disminuiría la tasa de resistencias en la población inmunizada y sus contactos, por el efecto «rebaño». Cabe preguntarse si una estrategia conjunta de vacunación infantil con la vacuna conjugada y la administración simultánea a ancianos de la antigripal y la antineumocócica de polisacáridos redundaría en una importante disminución de la enfermedad y, sobre todo, de gérmenes resistentes. También queda por investigar la posibilidad de uso de las vacunas conjugadas en adultos, sobre todo en aquellos grupos de mayor riesgo.

Por otro lado, es fundamental considerar la memoria inmunológica. Hasta ahora la experiencia que tenemos es sobre la vacunación anti-*Haemophilus influenza* tipo b, cuyo impacto epidemiológico se hizo notar tras la aplicación de vacunas conjugadas, y no con la simple de polisacáridos. Aun así, la superioridad teórica de las vacunas antineumocócicas conjugadas no garantiza la eficacia clínica<sup>6</sup>. La disponibilidad de estas vacunas hace más necesarios estudios epidemiológicos exhaustivos para conocer la mortalidad y morbilidad asociadas a la enfermedad, los serogrupos implicados en la enfermedad invasiva y no invasiva y los vinculados a mayor tasa de resistencias, además de la existencia de portadores y el posible desplazamiento del nicho ecológico hacia otros serogrupos previamente no tan patógenos. La variabilidad geográfica de la enfermedad neumocócica invasiva debe fomentar la realización de los estudios comentados y el desarrollo de vacunas con antígenos comunes para todos, como la proteína de superficie neumocócica A (Psp A) o la adhesina de superficie neumocócica A (Psa A)<sup>3</sup>.

Desde el punto de vista de la gestión sanitaria, es importante el coste-efectividad. En nuestro país debería valorarse la realización de estudios de este tipo en nuestro medio que sentaran la indicación o no indicación de la recomendación vacunal en el anciano y procurar, ante la evidencia científica, no producir situaciones de inequidad en el sistema sanitario.

Para concluir, los principales puntos que quedarían pendientes serían:

- La población anciana, que responde pobremente a la vacuna antineumocócica 23-valente de polisacáridos, puede ser identificada como población diana para vacunas mejoradas (conjugadas, ADN, que se hallan en fase experimental en este momento).
- Identificar si existe algún déficit nutricional corregible que mejore la respuesta inmunitaria en este grupo frente a la vacuna de polisacáridos.
- Averiguar si la población adulta responde de una manera más uniforme ante las nuevas vacunas antineumocócicas (conjugadas, ADN).

– Si simplemente la cesación tabáquica disminuiría la incidencia de la enfermedad invasiva neumocócica en ancianos<sup>7</sup>.

### Bibliografía

1. Whitney CG, Schaffner W, Butler JC. Rethinking recommendations for use of pneumococcal vaccines in adults. *Clin Infect Dis* 2001;1:33.
2. Rubins J, Puri A, Loch J, Charboneau D, MacDonald R, Opsat N, et al. Quality and function of pneumococcal vaccine responses in elderly adults. *J Infect Dis* 1998;178:431-40.
3. Álvarez MJ, Mayer MA y Grupo de infecciosas del PAPPS-semFYC. El dilema sobre el coste-efectividad de la vacuna anti-neumocócica sigue abierto. *MEDIFAM* 2001;11:115-21.
4. 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.
5. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2437-42.
6. Spoulou V. Protein conjugate pneumococcal vaccines. *BMJ* 2002; 324:750-1.
7. Rubins JB, Janoff EN. Pneumococcal disease in the elderly: what is preventing vaccine efficacy? *Drugs Aging* 2001;18:305-11.