

Estudio EVAN-50: efectividad de la vacuna antineumocócica polisacárida en la prevención de infecciones neumocócicas en población mayor de 50 años

Angel Vila Córcoles^a, Olga Ochoa Gondar^a, Elisabet Salsench Serrano^a, Inmaculada Hospital Guardiola^a, Angels Vilanova Navarro^b y Xavier Raga Luria^c, por el Grupo de Estudio EVAN-50

Objetivo. Evaluar la efectividad de la vacunación antineumocócica 23-valente en la prevención de infecciones neumocócicas graves en población mayor de 50 años.

Diseño. Estudio de casos y controles.

Emplazamiento. Atención primaria de salud (Región Sanitaria de Tarragona).

Participantes. Un total de 270 pacientes >50 años con una enfermedad neumocócica grave (incluidas la enfermedad invasiva y las neumonías neumocócicas no bacteriémicas) y un total de 540 controles seleccionados aleatoriamente en los registros de usuarios de los centros de salud de referencia de los casos (tras aparejamiento por edad, sexo, médico de cabecera y estrato de riesgo para neumonía).

Mediciones principales. Como medida del efecto se usará la *odds ratio* (OR), realizándose un análisis multivariante de regresión logística para el control de los posibles factores de confusión, estimándose unas OR ajustadas y calculándose la efectividad vacunal (EV) mediante la fórmula: $EV = 1 - OR$. Se discriminará la efectividad de la vacuna para los diferentes grupos de edad y en cada uno de los estratos de riesgo. Finalmente, se evaluará también la efectividad vacunal mediante un análisis de cohortes indirectas, considerando como casos los episodios causados por serotipos vacunales y como controles los episodios causados por serotipos no incluidos en la vacuna.

Discusión. El estudio podrá dar una respuesta en términos de efectividad de la vacuna para diferentes estratos etarios y de riesgo, y contribuirá a una toma de decisiones respecto al controvertido tema de la indicación sistemática o no de esta vacuna en las personas mayores.

Palabras clave: Efectividad. Vacuna antineumocócica. Casos y controles. Enfermedad neumocócica invasiva. Neumonía neumocócica.

EVAN-50 STUDY: EFFECTIVENESS OF POLYSACCHARIDE PNEUMOCOCCUS VACCINE IN PREVENTING PNEUMOCOCCAL INFECTIONS IN THE OVER-50 POPULATION

Objective. To assess the effectiveness of 23-valent polysaccharide vaccine in preventing severe pneumococcal infections in adults over 50 years old.

Design. Case-control study.

Setting. Primary Health Care Service, Tarragona, Spain.

Patients. A total of 270 patients >50 with severe pneumococcal disease (invasive pneumococcal disease and non-bacteraemic pneumococcal pneumonia) and 540 control patients randomized from the primary care Centres of the case patients. Case and control patients will be matched for age, sex, family physician, and level of risk for pneumonia.

Main measurements. Odds ratio (OR) will be used to measure the vaccine effect.

Multivariate logistical regression, adjusted for age, sex, and comorbidity, will be conducted. Vaccine effectiveness (VE) will be calculated by the formula, $VE = 1 - OR$. Vaccine effectiveness will be distinguished for the various age groups and at each risk stratum. It will also be estimated by means of indirect cohort analysis, taking as cases the infection caused by vaccine serotypes and as controls infection caused by non-vaccine serotype.

Discussion. The study will give an answer in terms of effectiveness of the vaccine for several age and risk strata. It will contribute to taking a decision regarding the controversial question of the systematic indication, or otherwise, of this vaccine for the elderly.

Key words: Effectiveness. Pneumococcal vaccine. Case-control. Invasive pneumococcal disease. Pneumococcal pneumonia.

^aServicio de Atención Primaria Tarragona-Valls. Gerencia de Àmbit de Tarragona-Terres de l'Ebre. Institut Català de la Salut. Tarragona. España.

^bHospital Universitario Joan XXIII. Tarragona. España.

^cHospital de Sant Pau i Santa Tecla. Tarragona. España.

Proyecto financiado con una Beca del Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo (Expediente FIS PI-050231).

Correspondencia:
A. Vila-Córcoles.
Prat de la Riba, 39. 43001 Tarragona. España.

Correo electrónico:
avila.tarte.ics@gencat.net

Manuscrito recibido el 31 de enero de 2006.
Manuscrito aceptado para su publicación el 22 de marzo de 2006.

Introducción

La actual vacuna antineumocócica (VAN) 23-valente se recomienda para personas de edad avanzada y/o con condiciones médicas de riesgo. Sin embargo, pese a la realización de múltiples estudios, su efectividad sigue siendo controvertida. Diversas revisiones y metaanálisis han evaluado este problema, aunque en general los resultados no han sido concluyentes¹⁻⁵.

Una reciente revisión Cochrane sólo encontró, como efecto significativo de la VAN, una probable eficacia del 40-60% para prevenir la enfermedad invasiva o bacteriemia neumocócica en sujetos inmunocompetentes menores de 55 años³. En 2004 una revisión publicada por Fedson y Lise concluía, al contrario que la mayoría de metaanálisis anteriores, que la VAN es eficaz para prevenir la enfermedad invasiva o bacteriemia en pacientes mayores de 65 años y/o de alto riesgo⁴. Los estudios más recientes han proporcionado resultados contradictorios y no han clarificado la cuestión de la efectividad de esta vacuna⁶⁻¹¹. Los últimos 2 estudios de casos y controles publicados han mostrado resultados contradictorios^{10,11}. Ambos estudios han evaluado únicamente la efectividad de la VAN para prevenir la enfermedad invasiva. Benin et al¹⁰, que realizaron su estudio entre indios navajo adultos (población con alta incidencia de infección neumocócica) no evidenciaron ningún efecto protector de la vacuna frente a la enfermedad neumocócica. Por el contrario, Domínguez et al¹¹, que analizaron 149 casos de bacteriemia neumocócica registrados en personas mayores de 65 años de Cataluña, encontraron que la efectividad de la vacuna para prevenir la bacteriemia en este grupo de edad fue del 72%. Ninguno de los dos estudios valoró otros eventos clínicamente relevantes, como la neumonía neumocócica no bacteriémica y la gravedad de la infección.

Una cuestión importante en relación a la VAN sería si su efectividad varía o no en función de las características de riesgo de los pacientes que se vacunan (edad, presencia de enfermedades crónicas, inmunodepresión, institucionalización, etc.). Hasta la actualidad se ha venido suponiendo que la VAN sería especialmente eficaz en personas de edad avanzada y/o con riesgo alto (fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos, enfermedades pulmonares, cardíacas y diabetes mellitus) y en personas institucionalizadas. De hecho, las recomendaciones para la vacunación siguen básicamente los anteriores criterios. En el caso de las personas institucionalizadas, diversos estudios demuestran la efectividad de la VAN para reducir o controlar los brotes epidémicos causados por serotipos vacunales de *Streptococcus pneumoniae* en residencias geriátricas y que avalan la conveniencia de vacunación sistemática en estas personas^{12,13}. Sin embargo, y al contrario de lo que

pueden hacer suponer las actuales recomendaciones para el uso de la vacuna, las evidencias de que la VAN es especialmente efectiva en personas mayores y/o con riesgo alto no son tan claras. El último de los metaanálisis publicados, que discrimina la efectividad de la VAN en función de la edad y el nivel de riesgo de los pacientes, concluye que la vacuna podría ser efectiva para prevenir la bacteriemia neumocócica en los ancianos en general (65%), y menos efectiva en ancianos de alto riesgo (20%); asimismo, también se indica que la VAN podría tener baja o nula efectividad para prevenir la neumonía en el total de personas mayores de 65 años, e incluso podría ser perjudicial (-16%) en grupos de alto riesgo⁵.

Los resultados tan heterogéneos que se aprecian en los diferentes estudios y metaanálisis pueden deberse a que algunos estudios se hicieron sobre poblaciones no representativas, otros tenían serios problemas metodológicos, y muchos de ellos ignoraron resultados clínicos relevantes que deberían haber evaluado^{4,14}. Considerando que *S. pneumoniae* es la causa más común de neumonía (puede representar el 30-50%), una vacuna que protegiera contra la infección neumocócica debería reducir el riesgo total de neumonía entre la población vacunada. Desde el punto de vista de que la mayoría de los casos de neumonía neumocócica no están asociados a bacteriemia, un efecto de la vacuna contra *S. pneumoniae* probablemente sólo podría ser eficiente si la vacuna protegiera también contra las neumonías no bacteriémicas (que representan más del 80% del total de las neumonías neumocócicas). En este sentido, la ausencia de una prueba diagnóstica altamente «específica» para el diagnóstico de la neumonía neumocócica no bacteriémica ha limitado mucho la potencia de los estudios para detectar un posible efecto de la VAN frente a la neumonía no bacteriémica. Sin embargo, la reciente introducción de una técnica inmunocromatográfica rápida de detección de antígeno neumocócico en orina que, incluso con orina no concentrada, alcanza una sensibilidad del 70% y mantiene una especificidad cercana al 100%, puede ser muy útil para establecer de forma fiable el hasta ahora incierto diagnóstico de neumonía neumocócica no bacteriémica¹⁵. Teniendo en cuenta los anteriores aspectos, consideramos justificada la realización de un estudio analítico que incluya una amplia y representativa muestra de «casos» de infección grave por *S. pneumoniae* (con y sin bacteriemia), y que permita responder a los interrogantes acerca de la efectividad real de la VAN en personas mayores de 50 años de nuestro país, lo que nos ayudaría a medir de forma discriminada el posible efecto de la vacuna para los diferentes estratos etarios o de riesgo habitualmente considerados cuando se recomienda esta vacuna.

Objetivos

1. Evaluar la efectividad de la vacunación antineumocócica polisacárida de 23 serotipos para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía neumocócica (con o sin bacteriemia) en la población general mayor de 50 años.
2. Analizar el grado de efectividad vacunal para cada evento relacionado con la infección neumocócica según los grupos de edad y estratos de riesgo.

Metodología

Diseño

Estudio de casos y controles, de carácter multicéntrico.

Ámbito

Región Sanitaria de Tarragona, que incluye las 18 áreas básicas de salud (ABS) pertenecientes a los sectores sanitarios del Tarragonés, Alt Camp y Baix Penedés, los cuales atienden una población total de 258.483 personas y tienen como hospital de referencia a los hospitales Joan XXIII, Santa Tecla y Pius.

Período de estudio

El reclutamiento de pacientes es mixto: retrospectivo (entre el 1 de enero de 2003 y el 30 de junio de 2005) y prospectivo (desde el 1 de julio de 2005 al 31 de diciembre de 2007).

Población de estudio y definición de casos

Se prevé el reclutamiento consecutivo de todos los posibles casos de enfermedad neumocócica grave en adultos mayores de 50 años producidos en la población de referencia del estudio entre 2003 y 2007.

Se define enfermedad neumocócica grave como todo cuadro clínico de enfermedad neumocócica invasiva (*S. pneumoniae* aislado en sangre o en algún fluido normalmente estéril, como peritoneal, cefalorraquídeo o sinovial), así como los cuadros de neumonía no invasiva pero radiológicamente confirmada en los que se haya identificado *S. pneumoniae* como seguro o muy probable agente causal (cultivo de esputo y/o detección de antígeno neumocócico en orina).

Se excluyen del estudio los casos de neumonía en los que hubiera un antecedente de otro episodio de neumonía en los 12 meses previos (para evitar posibles falsos positivos generados por la presencia tardía de antigenuria neumocócica), así como también los casos en que *S. pneumoniae* fuese identificado en fluidos óticos, conjuntivales o heridas.

Las definiciones de los diferentes subgrupos de «casos» son las propuestas por Fine et al¹ y utilizadas en la última revisión Cochrane sobre³ el tema (tabla 1).

Criterios de selección de los controles

Se prevé incluir 2 controles por caso, estableciéndose el apareamiento según sexo, edad (± 3 años), municipio, ABS a la que pertenecen, médico de cabecera y nivel de riesgo para presentar neumonía. Los controles serán obtenidos de las bases de datos de los registros centrales de usuarios de las 18 ABS participantes, seleccionados aleatoriamente de forma estratificada para cada caso en función de un apareamiento por los criterios antes mencionados.

Tamaño de la muestra

Se estimó el número mínimo de sujetos necesarios para el estudio de forma discriminada para enfermedad invasiva y total de enfermedad neumocócica, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 en un contraste bilateral, precisándose 270 casos totales de neumonía neumocócica (107 casos de enfermedad invasiva) y 540 controles para detectar una *odds ratio* mínima de 0,65 para neumonía neumocócica y de 0,50 para enfermedad neumocócica invasiva. Se asume que la tasa de individuos expuestos en el grupo control será del 60% (proporción de no vacunados) y se ha estimado una tasa nula de pérdidas de seguimiento.

Fuentes de datos

- Registros centrales de historias clínicas de atención primaria (HCAP) de las 18 ABS participantes. En estos registros se incluyen datos de filiación, domicilio, teléfono, fecha de vacunaciones, cursos e incidencias clínicas, diagnósticos de enfermedades, presencia de factores predisponentes y eventos diagnosticados durante el período de estudio.
- Historias clínicas hospitalarias, registros de microbiología, de altas hospitalarias y altas de los servicios de urgencias de los 3 hospitales participantes.
- Se prevé la utilización de un cuestionario estandarizado en el que se recogerán las variables clínicas y epidemiológicas asociadas a los casos y controles reclutados.

TABLA 1
Definición de los diferentes cuadros de infección neumocócica grave incluidos como casos en el estudio

Tipo de infección	Definición de caso
Enfermedad neumocócica invasiva	Una infección causada por <i>S. pneumoniae</i> aislado de un hemocultivo, una muestra de punción pulmonar transtorácica, o una muestra de algún líquido corporal normalmente estéril (p. ej., peritoneal, pleural, cefalorraquídeo o sinovial)
Neumonía neumocócica bacteriémica	Neumonía clínica y radiográficamente confirmada con <i>S. pneumoniae</i> aislado de un hemocultivo o una muestra de un fluido corporal normalmente estéril
Neumonía neumocócica no bacteriémica	Neumonía clínica y radiológicamente confirmada y causada por <i>S. pneumoniae</i> aislado de un cultivo de esputo o detección de antígeno neumocócico en orina
Neumonía neumocócica	Cualquier neumonía clínica y radiológicamente confirmada en la que se identifique al <i>S. pneumoniae</i> como definitivo o probable agente causal (hemocultivo, cultivo de esputo o detección de antígeno neumocócico en orina)

Variables principales

- Variables sociodemográficas.
- Situación vacunal frente al neumococo.
- Recepción o no de la vacuna antigripal.
- Presencia de factores de riesgo asociados a mayor susceptibilidad para adquirir infección neumocócica: diabetes mellitus, tabaquismo, enolismo, cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o situación de inmunodepresión (definido como presencia de una neoplasia activa, inmunodeficiencia, asplenia, hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica o tratamiento prolongado con > 20 mg/día de prednisona).
- Nivel de riesgo para padecer neumonía. Consideramos 3 estratos de riesgo: *a)* pacientes con inmunodepresión; *b)* pacientes con uno o más factores de riesgo para padecer neumonía, y *c)* pacientes en los que no se identifique ningún factor de riesgo para neumonía.
- Gravedad de la neumonía. Para establecerla, se utilizarán las escalas Fine y CURB-65^{16,17}.

Estrategia de análisis

El análisis de comparabilidad inicial entre casos y controles se realizará mediante el test de la χ^2 para variables categóricas y la *t* de Student para variables cuantitativas. Como medida del efecto de la vacuna para cada uno de los subgrupos de casos estudiados usaremos la *odds ratio* (OR). Las OR se calcularán usando el método de regresión logística presentando un intervalo de confianza del 95%. Todas las variables serán primero analizadas de manera univariante, y sólo las próximas a la significación estadística ($p < 0,15$) serán incluidas en el análisis multivariante. Se realizará el cálculo ajustado por las variables de apareamiento, factores confusores y otras variables clínicamente relevantes, estimándose las OR ajustadas, y se calculará la efectividad de la vacuna (EV) mediante la fórmula: $EV = (1 - OR) \times 100$. Se discriminará la efectividad vacunal para los diferentes grupos y estrato de riesgo. Finalmente, se evaluará la efectividad vacunal mediante un análisis de cohortes indirectas, en el que consideraremos como casos los episodios causados por serotipos vacunales y como controles los episodios causados por serotipos no incluidos en la vacuna, según la metodología descrita por Broome et al¹⁸.

Discusión

Los estudios sobre la efectividad de la VAN en adultos están realizados en su mayoría en el ámbito anglosajón y los resultados han sido hasta ahora no concluyentes. Los estudios realizados en nuestro país se han desarrollado sobre población mayor de 65 años y han mostrado algunos resultados heterogéneos acerca de la efectividad vacunal para la prevención de los diferentes eventos relacionados con la infección neumocócica^{6,9,11}. En este grupo de edad, Domínguez et al¹¹ han observado una significativa reducción del riesgo de bacteriemia neumocócica, mientras que Vila-Córcoles et al⁹ reportaron un efecto protector frente a la muerte por neumonía que se sustentaba principalmente en el efecto de la vacuna en el grupo de personas mayores de 75 años⁹.

El perfil de las recomendaciones sobre el uso de esta vacuna es muy heterogéneo entre las diferentes comunidades autónomas de nuestro país. Mientras algunas de ellas recomiendan la vacunación antineumocócica sistemática en todos los mayores de 65 años, otras recomiendan la vacunación sólo a pacientes institucionalizados o mayores de 75 años, y otras han bajado la edad en la que se recomienda la vacunación sistemática hasta los 60 años. En la Comunidad Europea la situación es similar a la del Estado español, y mientras algunos Estados recomiendan y financian la vacunación, otros no la financian y algunos otros no la recomiendan de forma sistemática para personas mayores sin factores de riesgo⁴.

El presente estudio analizará la efectividad de la VAN para prevenir diferentes eventos relacionados con la infección neumocócica, evaluando no sólo su efecto frente a enfermedad invasiva o bacteriemia neumocócica (importante clínicamente pero de poca magnitud epidemiológica) sino también frente a las infecciones neumocócicas graves no bacteriémicas (las cuales representan más del 80% de la carga total de la infección neumocócica en adultos). Estas infecciones no han sido consideradas en estudios previos, y su inclusión (aunque puede limitar la validez interna) aumentaría la validez externa del estudio, contribuyendo a clarificar la efectividad real de esta discutida vacuna^{19,20}. Por último, el estudio valorará la efectividad vacunal para diferentes estratos etarios y de riesgo en una población representativa de nuestro ámbito, contribuyendo así a la toma de decisiones respecto al controvertido tema de la indicación sistemática de esta vacuna en los adultos de mediana o avanzada edad y con mayor o menor nivel de riesgo para padecer neumonía.

Bibliografía

1. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffé 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. Puig-Barberá J, Belenguier A, Goterris M, Brines MJ. Efectividad de la vacuna frente al neumococo en el anciano. Revisión sistemática y meta-análisis. *Aten Primaria.* 2002;30:269-82.
3. Dear K, Holden J, Andrews R, Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD000422.
4. Fedson DS, Lise 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.
5. 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.
6. Vila A, Ochoa O, Hospital I, Marín ML, Guinea I, Álvarez M. Efectividad de la vacuna antineumocócica en pacientes mayores de 65 años. *Medifam.* 2003;13:297-304.
7. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1747-55.

8. Andrews R, Counahan M, Hogg G, McIntyre P. Effectiveness of a publicly funded pneumococcal vaccination program against invasive pneumococcal disease among the elderly in Victoria, Australia. *Vaccine*. 2004;23:132-8.
9. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor C, Hospital I, Rodríguez T, Gómez A. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J*. 2005;26:1086-95.
10. Benin AL, O'Brien KL, Watt JP, Reid R, Zell ER, Katz S, et al. Effectiveness of the 23-valent polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in Navajo adults. *J Infect Dis*. 2003;188:81-9.
11. Domínguez A, Salleras L, Fedson DS, Inquierdo C, Ruiz L, Círuela P, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia, Spain. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1250-57.
12. Gaillat J, Zmirou D, Mallaret MR, Rouhan D, Bru JP, Stahl JP, et al. Clinical trial of an anti-pneumococcal vaccine in elderly people living in institutions. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1985;33:437-44.
13. Wagner C, Popp W, Posch M, Vlasich C, Rosenberger-Spitzy A. Impact of pneumococcal vaccination on morbidity and mortality of geriatric patients: a case-controlled study. *Gerontology*. 2003;49:246-50.
14. Vila Corcoles A, Ochoa Gondar O, Llor C. Methodology of observational studies of pneumococcal polysaccharide vaccine. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:71.
15. Rosón B, Fernández-Sabé N, Carratalá J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax Now) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2004;38:222-6.
16. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-50.
17. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalaus N. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377-82.
18. Broome CV, Facklam RR, Fraser D. An alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine. *N Engl J Med*. 1980;303:549-52.
19. Álvarez MJ, Mayer MA. El dilema sobre el coste efectividad de la vacuna antineumocócica sigue abierto. *Medifam*. 2001;3:115-21.
20. Aller AI, Garjón FJ, Buisán MJ, Palacín JC. ¿Está justificada la vacunación contra el neumococo en mayores de 65 años? *Aten Primaria*. 2002;7:433-7.