

# EFECTIVIDAD DE LA VACUNA ANTINEUMOCÓCICA 23-VALENTE EN LA PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA QUE REQUIERE INGRESO HOSPITALARIO EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA

*Àngela Domínguez, Concepción Izquierdo, Luis Salleras*

Departament de Salut Pública

---

*26 de abril de 2011*

□ 26

□ 22



# ÍNDICE

- 1. *S. pneumoniae*, enfermedad invasora y neumonía adquirida en la comunidad (NAC)**
- 2. Efectividad vacuna 23-valente en la prevención de la NAC**
- 3. Recomendaciones actuales**
- 4. Reflexiones**

# *Streptococcus pneumoniae* : HISTORIA

- ❑ 1881            Pasteur (Francia) :        *Microbe septicemique du salive*
- Sternberg (EEUU):        *Micrococcus pasteuri*
  
- ❑ 1886:            Fraenkel: *Pneumococcus*
  
- ❑ 1926:            *Diplococcus*
  
- ❑ 1974:            *Streptococcus pneumoniae*

## ❑ Siglo XX: nuevos agentes causales

1930 *Chlamydia psittaci*

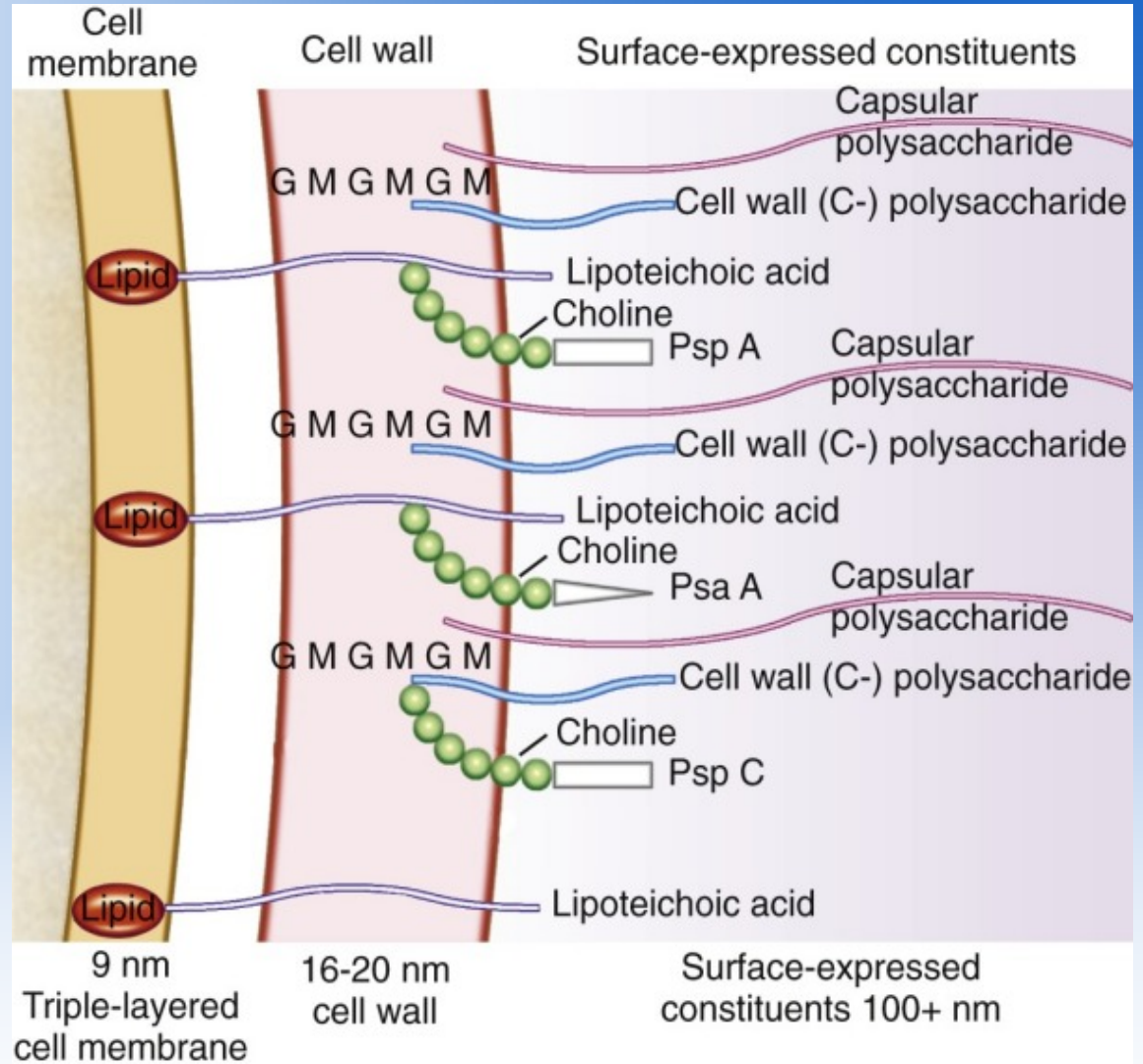
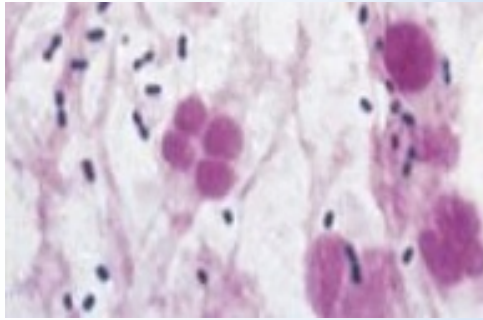
1977 *Legionella pneumophila*

1933 Virus influenza

1986 *Chlamydia pneumoniae*

1937 *Coxiella burnetii*

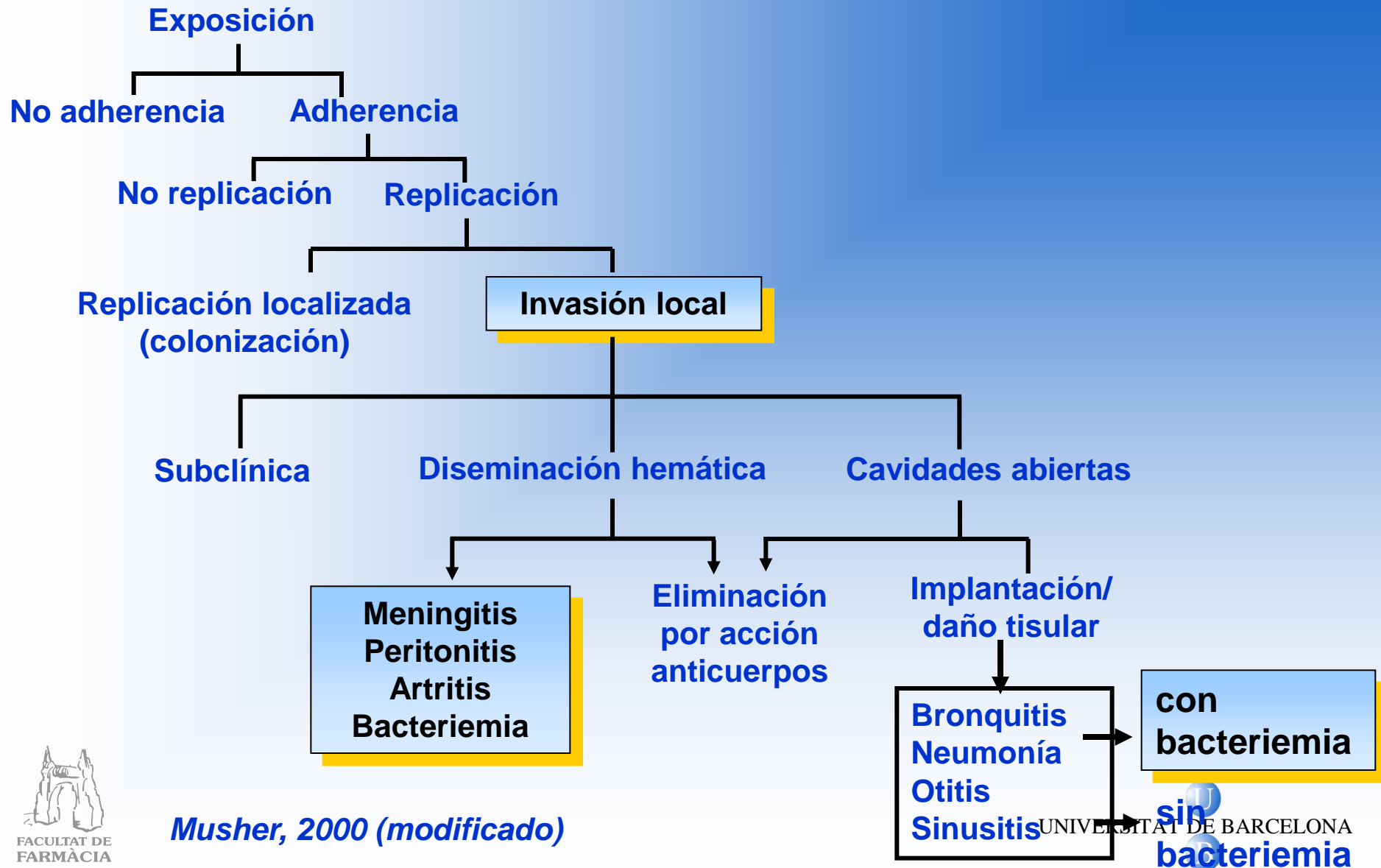
# Streptococcus pneumoniae



-Coco grampositivo,  
parejas lanceoladas o  
cadenas cortas.

-Según composición de la  
cápsula: 93 serotipos

# RESPUESTAS A LA EXPOSICIÓN A NEUMOCOCO



*Musher, 2000 (modificado)*



ELSEVIER

Vaccine 20 (2002) 2989–2994

Vaccine

www.elsevier.com/locate/vaccine

# The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain) A hospital-based study

A. Domínguez<sup>a,b,\*</sup>, L. Salleras<sup>a,b</sup>, N. Cardenosa<sup>a</sup>, P. Ciruela<sup>a</sup>,  
G. Carmona<sup>a</sup>, A. Martínez<sup>a</sup>, N. Torner<sup>a</sup>, M. Fuentes<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Dirección General de Salud Pública, Departament de Sanitat i Seguretat Social, Travessera de les Corts 131-159, 08028 Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Departamento de Salud Pública, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

Received 28 February 2001; accepted 25 March 2002

## Abstract

The aim of this study was to investigate the incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) in Catalonia. A hospital-based incidence study of the period 1997–1999 was carried out by reviewing the isolations of *Streptococcus pneumoniae* obtained from normally sterile sites reported by the hospitals that voluntarily participate in the Microbiological Reporting System of Catalonia (MRSC), and those obtained by active retrospective surveillance of cases recorded by microbiology laboratories of the remaining hospitals. Cases of pneumonia were included only if the blood culture was positive. The age, sex and clinical presentation of each patient were recorded. The global incidence of hospital-based IPD was 10.5 per 100,000 persons-year, and was much higher in subjects <2 years of age (59.6) and in those aged  $\geq 65$  years (27.9). In subjects  $\geq 65$  years, bacteremic pneumococcal pneumonias were more frequent in the months from December to March

# INCIDENCIA DE ENFERMEDAD INVASORA POR NEUMOCOCO. CATALUÑA, 1997 - 1999

< 2 años

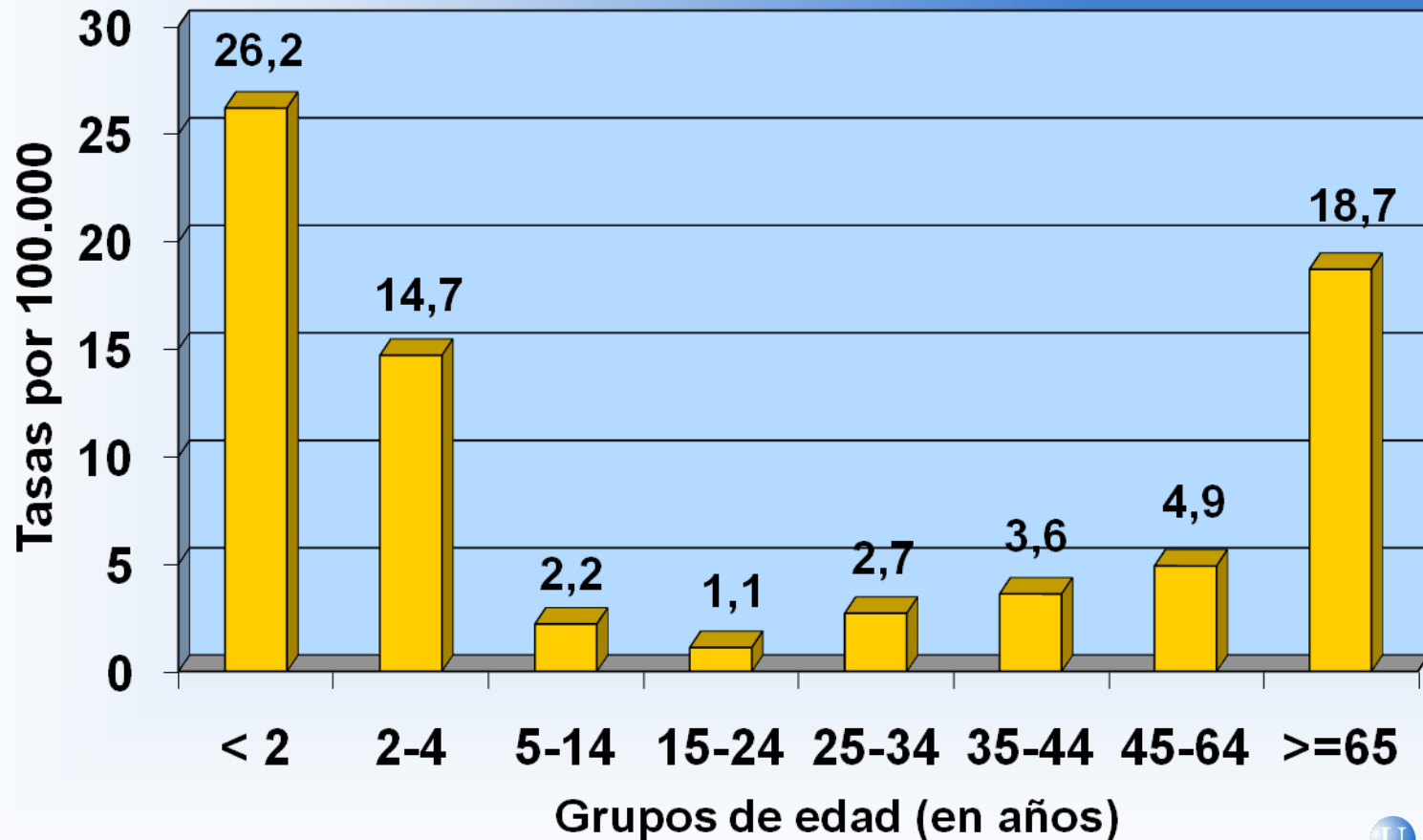
≥ 65 años

Todas edades

	Tasa por 100.000 pers.- año	IC 95%	Tasa por 100.000 pers.-año	IC 95%	Tasa por 100.000 pers.-año	IC 95%
Neumonia	26,2	(17,3-38,8)	18,7	(16,2-21,6)	6,7	(6,0-7,3)
Meningitis	7,3	(3,3-14,9)	1,7	(1,0-2,8)	1,0	(0,8-1,3)
Bacteriemia sin foco	22,1	(13,4-33,3)	3,7	(2,6-5,2)	1,8	(1,4-2,1)
Otras formas	4,1	(1,0-9,6)	2,9	(1,9-4,2)	0,9	(0,7-1,2)
<b>Total</b>	<b>59,6</b>	<b>(45,8-76,2)</b>	<b>27,9</b>	<b>(24,7-31,4)</b>	<b>10,5</b>	<b>(9,7-11,4)</b>

*Domínguez et al. Vaccine 2002; 20: 2989-94*

# INCIDENCIA DE LA NEUMONÍA NEUMOCÓCICA CON BACTERIEMIA SEGÚN EDAD. CATALUÑA, 1997-1999





# INCIDENCIA DE ENFERMEDAD INVASORA POR NEUMOCOCO EN CATALUÑA, 1997-1999

La tasa de incidencia para todas las formas de EIN en  $\geq 65$  años fue 27,9 por 100.000 personas-año, casi tres veces superior a la de la población general, siendo la neumonía la forma más frecuente (67%).

# TASAS DE INCIDENCIA DE EIN EN $\geq 65$ AÑOS EN DIFERENTES ESTUDIOS

<b>País</b>	<b>Autor (año)</b>	<b>Tasa x 10<sup>-5</sup></b>
Francia	<i>Laurichesse (2001)</i>	18
Ingl. Gales	<i>Sleeman (2001)</i>	21,2
Finlandia	<i>Sankilampi (1997)</i>	27
Suecia	<i>Dahl (2001)</i>	27
Cataluña	<i>Domínguez (2002)</i>	27,9
Estados Unidos	<i>Zangwill (1996)</i>	32
Oxford	<i>Sleeman (2001)</i>	36,2
Bélgica	<i>Ament (2000)</i>	36
Canadá	<i>Health Canada (1999)</i>	46
Dinamarca	<i>Nielsen (1996)</i>	55
Estados Unidos	<i>Robinson (2001)</i>	60

# IMPORTANCIA DE LA NEUMONÍA ADQUIRA EN LA COMUNIDAD (NAC)

## □ Elevada incidencia

**2-3 millones cada año en EEUU**

## □ Elevada hospitalización

**~20% → 258 hosp /100.000 hab**

## □ Importante mortalidad:

**3-4 millones cada año (OMS)**

# INCIDENCIA DE LA NAC

Autor, año	Lugar y Periodo	Población	Edad	N	Incidencia Global (casos/1000 pers-año)	Incidencia grupos edad (casos/1000 pers-año)
Almirall, 1993	Maresme 1990-1991	39.793	≥14	105	2,6	----
Aguirre, 1993	Andoain 1991-1992	8.862	≥14	97	8,8	----
Santos de U, 1998	Mallorca, 1992-1994	60.450	>14	91	1,8	≥65: 2,3
Almirall, 2000	Maresme 1993-1995	74.368	≥14	241	1,6	≥65: 3,2 V: 5/M: 2
Gutiérrez, 2006	Vinalopó 1999-2001	200.430	>14	493	1,2	65-74: 2,4 ≥75: 5,3 V: 8,7/ M: 3,0
Ochoa, 2008	Tarragona 2002-2005	11.240	≥65	946	14	65-74: 9,9 ≥85: 29,4

# INCIDENCIA DE LA NAC

Autor, año	Lugar y Periodo	Población	Edad	N	Incidencia Global (casos /1000 pers-año)	Incidencia grupos edad (casos/1000 pers-año)
Woodhead, 1987	Nottingham (Reino Unido) 1984-1985	53.137	15-79	251	4,7	----
Jokinen, 1993	Koupio (Finlandia) 1981-1982	46.974	>1ms	546	11,6 V:13,9 M:9,4	<5: 36,0 5-14:16,2 15-19: 6,0 60-74: 15,4 ≥75: 34,2
Myles, 2009	Reino Unido 1991-2003	-----	Todas	56.332	2,3	<5: 1,9 ≥65: 6,7

# HOSPITALIZACIÓN Y LETALIDAD DE LA NAC

Autor, año	Lugar	Edad	N	Hospitalización (%)	Letalidad (%)
Woodhead, 1987	Nottingham (R Unido)	15-79	251	22	3 0,5 (ambulatorios) <b>11 (hospitalizados)</b>
Almirall, 1993	Maresme	≥14	105	50,4	1
Aguirre, 1993	Andoaín	≥14	97	12,4	0
Jokinen, 1993	Koupio (Finlandia)	>1mes	546	42	4
Fine, 1996	<b>Metaanálisis</b> (127 estudios)	>18	33.148	NC %	5,1 <b>13,6 (hospitalizados)</b> 36,5 (en UCI)
Santos U, 1998	Mallorca	>14	91	26	0
Almirall, 2000	Maresme	>14	241	61,4	5 <b>8 (hospitalizados)</b>
Gutiérrez, 2006	Vinalopó (Alicante)	>14	493	73,2	4,8 0 (ambulatorios) <b>6,6 (hospitalizados)</b>
Ochoa, 2008	Tarragona	>65	946	75	13,6 2 (ambulatorios) <b>15 (hospitalizados)</b>

# ETIOLOGÍA DE LA NAC

	Ambulatorios	Hospitalizados	Ingreso UCI
<b>Nº estudios : 41</b>	<b>9</b>	<b>23</b>	<b>13</b>
<b>Con diagnóstico etiológico (%)</b>	<b>50,2</b>	<b>56,2</b>	<b>58,5</b>
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i> (%)</b>	<b>19,3</b>	<b>25,9</b>	<b>21,7</b>
<b><i>Haemophilus influenzae</i> (%)</b>	<b>3,3</b>	<b>4,0</b>	<b>5,1</b>
<b><i>Legionella</i> spp. (%)</b>	<b>1,9</b>	<b>4,9</b>	<b>7,9</b>
<b><i>Staphylococcus aureus</i> (%)</b>	<b>0,2</b>	<b>1,4</b>	<b>7,6</b>
<b><i>Moraxella catarrhalis</i> (%)</b>	<b>0,5</b>	<b>2,5</b>	<b>---</b>
<b>Enterobacterias (%)</b>	<b>0,4</b>	<b>2,7</b>	<b>7,5</b>
<b><i>Mycoplasma pneumoniae</i> (%)</b>	<b>11,1</b>	<b>7,5</b>	<b>2</b>
<b><i>Chlamydia pneumoniae</i> (%)</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>---</b>
<b><i>Chlamydia psittaci</i> (%)</b>	<b>1,5</b>	<b>1,9</b>	<b>1,3</b>
<b><i>Coxiella burnetii</i> (%)</b>	<b>0,9</b>	<b>0,8</b>	<b>0,2</b>
<b>Virus (%)</b>	<b>11,7</b>	<b>10,9</b>	<b>5,1</b>
<b>Otros (%)</b>	<b>1,6</b>	<b>2,2</b>	<b>7,4</b>

# *S. pneumoniae* y NAC

Autor, Año	Lugar, Periodo	Ámbito Hospitalario (%)	N	Diagnóstico etiológico (%)	Neumococo (%)
Blanquer, 1991	Valencia, 85-86	91	510	55,1	14,5
Santos de U, 1998	Mallorca, 92-94	26	91	52,7	9,8
Ruiz-González, 1999	Lleida, 93-94	71	109	50	17
				89	32
Ruiz, 1999	Barcelona, 96-97	100	395	46	16,5
Sopena, 1999	Badalona, 94-96	88	392	58	23,9
Rosón, 2001	Hospitalet de Llobregat, 95-97	100	533	53,1	25,3



# *S. pneumoniae* y NAC

<b>Autor, año</b>	<b>Lugar y Periodo</b>	<b>Ámbito Hospitalario (%)</b>	<b>N</b>	<b>Diagnóstico etiológico (%)</b>	<b>Neumococo (%)</b>
<b>Bohte, 1995</b>	<b>Leiden (Holanda) 91-93</b>	<b>100</b>	<b>334</b>	<b>62</b>	<b>27</b>
<b>Porath, 1997</b>	<b>Israel 91-92</b>	<b>100</b>	<b>346</b>	<b>80,1</b>	<b>42,8</b>
<b>Jokinen, 2001</b>	<b>Kuopio (Finlandia) 91-82</b>	<b>44</b>	<b>345</b>	<b>53,4</b>	<b>41</b>
<b>Bochud, 2001</b>	<b>Suiza 4 años</b>	<b>8,2</b>	<b>170</b>	<b>54,1</b>	<b>20</b>
<b>Lim, 2001</b>	<b>Nottingham (RU) 98-99</b>	<b>100</b>	<b>267</b>	<b>75</b>	<b>48</b>

# DETECCIÓN de *S. pneumoniae*

<b>GRAM ESPUTO:</b>	<b>S: 15-100%</b>	<b>E: 11-100%</b>
<b>HEMOCULTIVO:</b>	<b>S: 6-20%</b>	<b>E: elevada</b>
<b>ANTÍGENO EN ORINA:</b>	<b>S: 60-87%</b>	<b>E: 82-100%</b>
<b>LÍQUIDO PLEURAL:</b>	<b>CULTIVO: S=20-60% E: elevada</b> <b>DETECCIÓN ANTÍGENO: S=70,6% E=93,3%</b> <b>PCR: S=65% E~100%</b>	
<b>PCR SANGRE:</b>	<b>S: 55% (neumonía ) 78% (n bacteriémica) E:96%</b> <b>S: 56% E: 100% (n bacteriémica)</b>	

**E: especificidad S: Sensibilidad;**

# NEUMONIA NEUMOCÓCICA: MAGNITUD DEL PROBLEMA

- ✓ 30-50 % de las neumonías que requieren hospitalización son por *S. pneumoniae*
- ✓ 40% de las neumonías bacterianas son por *S. pneumoniae*
- ✓ Habría que multiplicar x 5 ó x 10 las neumonías neumocócicas bacteriémicas para estimar la incidencia de las neumonías neumocócicas

# DETECCIÓN DE NAC POR *S. pneumoniae*

**En ausencia de métodos más precisos, la mejor estimación de la carga de enfermedad que supone la neumonía por *S. pneumoniae* es la que se realiza a partir del total de neumonías**

# VACUNA ANTINEUMOCÓCICA 23-VALENTE

- 1911: Wright obtiene vacuna gérmenes muertos
- 1940s: Ensayos clínicos con vacunas 2,3 y 4 valentes. Se comercializan 2 vacunas 6-v
- 1950s: Se retiran las vacunas
- 1960s: Elevada letalidad bacteriemias
- 1967: Resistencia a penicilina
- 1970s: Estudios con vacunas 6,12 ,13 y 14-v
- 1977: Se comercializa vacuna 14-valente



**Existe cierta controversia sobre su eficacia**

# EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA ANTINEUMOCÓCICA (I)

Autor y año	Población	Diseño	Tipo de Vacuna	Tipo de enfermedad neumocócica	Eficacia protectora* % (IC 95%)
<b>Austrian 1976</b>	<b>Mineros de las minas de oro de Sudáfrica</b>	<b>Ensayo clínico controlado</b>	<b>13-valente</b>	<b>Neumonía Bacteriemia</b>	<b>79 (65-88) 82 (66-92)</b>
<b>Smit 1977</b>	<b>Mineros de las minas de oro de Sudáfrica</b>	<b>Ensayo clínico controlado</b>	<b>6-valente 12-valente</b>	<b>Neumonía Neumonía</b>	<b>76 (52-89) 92 (49-100)</b>
<b>Riley 1977</b>	<b>&gt; 10 años Southern Highlands (P. Nueva Guinea).</b>	<b>Ensayo clínico controlado</b>	<b>14-valente</b>	<b>Neumonía bacteriémica</b>	<b>86 (&lt;0-99)</b>

\*Para los serotipos incluidos en la vacuna

## **Resolving the Pneumococcal Vaccine Controversy: Are There Alternatives to Randomized Clinical Trials?**

**John D. Clemens and Eugene D. Shapiro**

*From the Departments of Medicine, Pediatrics, and Epidemiology and Public Health, and The Robert Wood Johnson Clinical Scholars Program, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut*

It has been more than five years since the relicensure of pneumococcal vaccine. There are few data, however, with which to evaluate the efficacy of pneumococcal vaccine for the conditions constituting current vaccine indications. As a result, recommendations for the use of pneumococcal vaccine remain controversial, and it is widely agreed that further clinical studies should be undertaken. Recommendations for future studies have emphasized the need for randomized clinical trials, which offer the best opportunity to assure scientifically valid results. Generally not considered are the substantial ethical and logistic problems that may impede the conduct of randomized clinical trials capable of resolving the current uncertainty. Observational studies, which include cohort, quasi-cohort, and case-control studies, are alternative approaches for evaluating pneumococcal vaccine. Although lacking the scientific strength of randomized clinical trials, certain observational designs, particularly case-control studies, pose no ethical difficulties and offer logistic advantages that will permit the rapid acquisition of statistically meaningful estimates of the efficacy of the vaccine for patients with current indications. When conducted with careful attention to measures for minimizing bias, observational designs offer attractive alternative strategies for resolving the pneumococcal vaccine controversy.

# Nº SUJETOS NECESARIOS PARA ENSAYO CLÍNICO

<b>Incidencia enf. neumocócica</b>	<b>Eficacia vacunal 50%</b>	<b>Eficacia vacunal 75%</b>
<b>8,5 x 10<sup>-5</sup> pers-año</b>	<b>1.417.400</b>	<b>466.060</b>
<b>25 x 10<sup>-5</sup> pers-año</b>	<b>481.858</b>	<b>158.446</b>
<b>500 x 10<sup>-5</sup> pers-año</b>	<b>24.010</b>	<b>7.902</b>

*Clemens and Shapiro. Rev Infect Dis 1984: 6: 589-600*

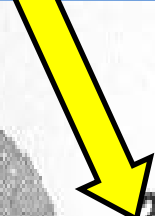


# EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA ANTINEUMOCÓCICA (II)

<b>Autor y año</b>	<b>Población estudiada</b>	<b>Diseño del estudio</b>	<b>Tipo de enferm. neumocócica</b>	<b>Efectividad % (IC 95%)</b>
<b>Shapiro y Clemens 1984</b>	<b>Ingresados en el Yale New Haven Hospital (Connecticut)</b>	<b>Casos y controles</b>	<b>Enferm. Invasiva &gt; 18 años &gt; 55 años</b>	<b>67 (13-87) 67 (13-87) 70 ( 1-91)</b>

# MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT

May 25, 1984 / Vol. 33 / No. 20

- 
- 273 ACIP—Update: Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Usage—United States
  - 281 Coxsackievirus B5 Meningitis—Texas, 1983
  - 282 Datura Poisoning from Hamburger—Canada
  - 283 Measles—United States, First 17 Weeks, 1984

---

Printed and distributed by the Massachusetts Medical Society,  
publishers of *The New England Journal of Medicine*

---

*Recommendations of the Immunization  
Practices Advisory Committee (ACIP)*

---

**Update: Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Usage — United States**

## RECOMMENDATIONS FOR VACCINE USE

Newly available data regarding vaccine efficacy support the broader use of pneumococcal vaccine in the United States. Vaccination is particularly recommended for the following:

### Adults

1. Adults with chronic illnesses, especially cardiovascular disease and chronic pulmonary disease, who sustain increased morbidity with respiratory infections.
2. Adults with chronic illnesses specifically associated with an increased risk for pneumococcal disease or its complications. These include splenic dysfunction or anatomic asplenia, Hodgkin's disease, multiple myeloma, cirrhosis, alcoholism, renal failure, CSF leaks, and conditions associated with immunosuppression.
3. Older adults, especially those aged 65 and over, who are otherwise healthy.

### Children

1. Children aged 2 years and older with chronic illnesses specifically associated with increased risk for pneumococcal disease or its complications. These include anatomic or functional asplenia, such as sickle cell disease or splenectomy, nephrotic syndrome, CSF leaks, and conditions associated with immunosuppression.
2. Recurrent upper respiratory diseases, including otitis media and sinusitis, are *not* con-

# VACUNA ANTINEUMOCÓCICA 23-V.

- **Comercializada en 1983.**
- **Recomendada desde 1984 en  $\geq 65$  años y grupos de riesgo  $\geq 2$  años.**
- **Algunas comunidades autónomas de España la recomiendan a todos los  $\geq 65$  años desde 1999.**
- **En el 2002 se alcanzan coberturas de un 35%.**
- **En años posteriores ligero incremento**

# VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS ACTUALES

- ❑ **Vacunas de polisacáridos (23-v)**
  - ✓ **Antígenos T-independientes**
  - ✓ **No inmunógenas en < 2 años**
  - ✓ **No confieren memoria inmunológica**
  
- ❑ **Vacunas de polisacáridos unidos covalentemente a proteínas: vacunas conjugadas 7-v, 10-v, 13-v**
  - ✓ **Antígenos T-dependientes**
  - ✓ **Inducen memoria inmunológica**
  - ✓ **Inmunógenas en < 2 años**

# VACUNA ANTINEUMOCÓCICA 23-VALENTE: COMPOSICIÓN

- Antígenos polisacáridos capsulares purificados de 23 serotipos de *S pneumoniae* conteniendo 25 microgramos de cada serotipo
- De los 93 serotipos distintos que presenta el neumococo, los antígenos incluidos en la vacuna corresponden a los serotipos **1,2,3,4,5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18F, 19A, 19F, 20, 22F, 23 F y 33F**, que son los más frecuentes en los adultos

# Serotipos de neumococo incluidos en la vacuna 23-valente

1	16F, 16A	33F,33A,33B,33C,33D
2	17F, 17A	34
3	18F,18A,18B,18C	35F, 35A, 35B,3 5C
4	19F, 19A, 19B,19C	36
5	20	37
6A, 6B	21	38
7F, 7A, 7B, 7C	22F, 22A	39
8	23F, 23A, 23B	40
9N, 9A, 9L, 9V	24F, 24A, 24B	41F, 41A
10F,10A,10B,10C	25F, 25A	42
11F,11A,11B,11C,11D	27	43
12F, 12A, 12B	28F, 28A	44
13	29	45
14	31	46
15F, 15A ,15B, 15C	32F, 32A	47F, 47A
		48



# EFECTIVIDAD DE LA VACUNA ANTINEUMOCÓCICA

## 23-V

Autor y año	Población	Diseño	Tipo de infección neumocócica	Efectividad % (IC 95%)
Shapiro 1991	Ingresados en un hospital de Connecticut	Casos y controles	Enfermedad invasora <sup>a</sup> Todos los pacientes Inmunodeprimidos	56 (42-67) 21 (<0-60)
	Pacientes de 11 hospitales de Connecticut	Cohortes Indirectas	Enfermedad invasora <sup>a</sup> Todos los pacientes Inmunodeprimidos	48 (3-72) <0 (<0-64)
Butler 1993	Ingresados en instituciones del <i>National Pneumococcal Surveillance</i>	Cohortes indirectas	Bacteriemia/meningitis <sup>a</sup> Todos los pacientes Inmunodeprimidos	57 (45-66) 49 (22-67)

<sup>a</sup> Para los serotipos incluidos en la vacuna.



# PREVENCIÓN ENFERMEDAD INVASORA

<b>Autor, año</b>	<b>Diseño estudio</b>	<b>Características</b>	<b>Efectividad vacunal (IC95%)</b>
<b>Shapiro y Clemens, 1984</b>	<b>Casos y controles</b>	<b>Enfermedad invasiva</b>	<b>67% (13-87)</b>
<b>Forrester, 1984</b>	<b>Cohortes indirectas</b>	<b>Bacteriemia</b>	<b>&lt;0 (&lt;0-35)</b>
<b>Sims, 1988</b>	<b>Casos y controles</b>	<b>Enfermedad invasiva</b>	<b>70% (37-86)</b>
<b>Farr, 1995</b>	<b>Casos y controles</b>	<b>Bacteriemia</b>	<b>81% (31-94)</b>
<b>Jackson 2003</b>	<b>Cohortes históricas</b>	<b>Bacteriemia</b>	<b>44% (7-67)</b>

# Effectiveness of Pneumococcal Vaccination for Elderly People in Catalonia, Spain: A Case-Control Study

Àngela Domínguez,<sup>1,2</sup> Lluís Salleras,<sup>2,3</sup> David S. Fedson,<sup>a</sup> Conchita Izquierdo,<sup>1</sup> Laura Ruíz,<sup>1</sup> Pilar Ciruela,<sup>1</sup> Asunción Fenoll,<sup>4</sup> and Julio Casal<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Directorate of Public Health, Department of Health, Generalitat of Catalonia, <sup>2</sup>Department of Public Health, University of Barcelona, and <sup>3</sup>Hospital Clínic, Barcelona, and <sup>4</sup>National Center of Microbiology, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

**Background.** Observational studies offer an approach to evaluating the effectiveness of vaccination programs. We evaluated the effectiveness of a 23-valent pneumococcal vaccination program for elderly people in Catalonia, Spain, in a matched-set case-control study.

**Methods.** We identified 149 cases of invasive pneumococcal disease among patients aged  $\geq 65$  years who were hospitalized in 12 large hospitals in Catalonia during the period of 1 January 2001 through 31 March 2002. We selected 2 hospital control patients and 1 outpatient control subject for each case patient, matching on the basis of age and underlying medical conditions. We obtained their pneumococcal vaccination histories and used conditional logistic regression to determine effectiveness of vaccination.

**Results.** Among all 149 cases of invasive pneumococcal disease, 131 (87.9%) were caused by vaccine or vaccine-related serotypes. In the adjusted analysis, overall effectiveness of vaccination against infections due to all serotypes was 70% (95% confidence interval [CI], 48%–82%). Among immunocompetent subjects with or without high-risk conditions, effectiveness of vaccination was 76% (95% CI, 51%–88%), but among immunocompromised

# Efectividad de la vacunación neumocócica 23-valente en la prevención de la enfermedad invasora. Estudio de casos (149) y controles (447)

	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>EV (IC95%)</b>
<b>Todos serotipos en INMcompetentes</b>	<b>0,24(0,12-0,49)</b>	<b>75 (51-88)</b>
<b>Todos serotipos en INMdeprimidos</b>	<b>0,50(0,18-1,44)</b>	<b>50 (-44-82)</b>
<b>Serotipos vac/rel. en INMcompetentes</b>	<b>0,22(0,10-0,50)</b>	<b>78 (50-90)</b>
<b>Serotipos vac/rel. en INMdeprimidos</b>	<b>0,54(0,19-1,54)</b>	<b>46 (-54-81)</b>

*Dominguez et al. Clin Infect Dis 2005; 40:1250-7*

# VACUNA ANTINEUMOCÓCICA 23-VALENTE: COBERTURA DE LA ENFERMEDAD

- **Antes de la vacunación de los niños con vacuna conjugada: 85%- 90% de la enfermedad invasora por neumococo estaba producida por estos serotipos**
- **Después de la introducción de la vacuna conjugada en programas de vacunación sistemática en Estados Unidos ha disminuido : 77% de la enfermedad invasora por neumococo está producida por estos serotipos**

# PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA

---

Efectividad de la vacuna frente a enfermedad invasora está demostrada

Efectividad de la vacuna frente a neumonía (90% de la enfermedad neumocócica) está discutida

# PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA DE TODAS LAS CAUSAS

<b>Autor , año, lugar</b>	<b>Tipo estudio</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Nº sujetos</b>	<b>Resultado estudiado</b>	<b>Efectividad % (IC 95%)</b>
<b>Nichol, 1999, EEUU</b>	<b>Cohortes retrospectivo (2 años)</b>	<b>≥ 65 años con EPOC</b>	<b>1898</b>	<b>Hospitalización por neumonía de todas causas</b>	<b>43% (16-62)</b>
				<b>Muerte todas causas</b>	<b>29% (9-44)</b>
<b>Wagner, 2003, Viena</b>	<b>Casos controles (2 años)</b>	<b>Hospital geriátrico &gt;70 años</b>	<b>359 casos 718 controles</b>	<b>Neumonía de todas causas</b>	<b>72% p&lt;0.0001</b>
				<b>Muerte todas causas</b>	<b>73%</b>
				<b>Muerte por neumonía</b>	<b>67%</b>
<b>Vila-Córcoles, 2006, Tarragona</b>	<b>Cohortes prospectivo (3 años)</b>	<b>Habitantes ≥ 65 años asignados a 8 CAP</b>	<b>11.241</b>	<b>Hospitalización por neumonía de todas causas</b>	<b>26% (8-41)</b>

# RESULTADOS DE METAANÁLISIS

Autor, año	Neumonías Grupo vacunado	Neumonías Grupo control	RR (IC95%)	Pers-año grupo control	Pers-año total
Fine, 1994	58/ 2162	72/ 1.981	0,73 (0,52-1,03)	5.131	10.603
Moore, 2000	273/ 3914	268/ 3.923	1,01 (0,85-1,20)	8.568	16.841
Cornu, 2005	305/ 4.596	302/ 4.596	1,02 (0,86-1,20)	11.729	23.826
Watson, 2002	790/ 24.359	759/ 24.359	1 (0,90 -1,11)	46.897	95.625



# Effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing pneumonia in the elderly

A. Domínguez<sup>\*,#</sup>, C. Izquierdo<sup>†</sup>, L. Salleras<sup>\*,#</sup>, L. Ruiz<sup>†</sup>, D. Sousa<sup>+</sup>, J-M. Bayas<sup>§</sup>,  
M. Nebot<sup>#,f</sup>, W. Varona<sup>\*\*</sup>, J-M. Celorrio<sup>##</sup> and J. Carratalà<sup>††</sup> for the Working Group  
for the Study of Prevention of CAP in the Elderly<sup>++</sup>

**ABSTRACT:** The objective of our study was to evaluate the effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV) in preventing hospital admission for community-acquired pneumonia (CAP) in people  $\geq 65$  yrs of age.

We conducted a matched case-control study in patients with CAP admitted to five Spanish hospitals. Cases were persons aged  $\geq 65$  yrs admitted to hospital through the emergency department, who presented a clinical and radiological pattern compatible with pneumonia, assessed using established criteria. We matched each case with three control subjects by sex, age ( $\pm 5$  yrs), date of hospitalisation ( $\pm 30$  days) and underlying disease. The study period was May 1, 2005 to January 31, 2007. The PPV immunisation status of cases and controls was investigated. Adjusted ORs for vaccination were calculated using logistic regression analysis.

#### AFFILIATIONS

<sup>\*</sup>Dept of Public Health, University of Barcelona,

<sup>#</sup>CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP),

<sup>†</sup>Dept of Health, Generalitat of Catalonia,

<sup>+</sup>Hospital Clínic, Dept of Preventive Medicine and Epidemiology,

<sup>§</sup>Public Health Agency of Barcelona,

<sup>††</sup>IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge, Dept of Infectious Diseases, University of Barcelona



# OBJETIVO

**Evaluar la efectividad de la vacuna antineumocócica-23valente en la prevención de la NAC de todas las causas que requiere ingreso hospitalario en pacientes de 65 años o más.**

# MÉTODOS

❑ ESTUDIO CASOS Y CONTROLES APAREADOS

❑ PERIODO ESTUDIO: Mayo 2005-Enero 2007

❑ LUGAR: 5 HOSPITALES

3 COMUNIDADES AUTÓNOMAS

Cataluña  
Aragón  
Galicia

❑ DEFINICIÓN DE CASO: paciente  $\geq 65$  años que ingresa por urgencias con criterios radiológicos (infiltrado pulmonar) y uno o más de los criterios clínicos de neumonía (tos, dolor pleurítico, disnea, fiebre  $> 38^{\circ}\text{C}$  o hipotermia  $< 35^{\circ}\text{C}$ , auscultación patológica)

❑ Se excluyeron pacientes institucionalizados

# VARIABLES ESTUDIADAS (CASOS Y CONTROLES)

- Edad
- Sexo
- Fecha hospitalización y alta
- Antecedente de neumonía
- Visita al médico el último año
- Hábito alcohólico y tabáquico
- VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA: Fecha administración
- Vacunación antigripal: Fecha administración
- Presencia de enfermedades de base (clasificación en 3 estratos de riesgo según el grado de inmunodepresión)

# ENFERMEDADES DE BASE (casos y controles)

<b>ESTRATO I</b>	<b>ESTRATO II</b>	<b>ESTRATO III</b>
Neoplasia órgano sólido	EPOC	Ausencia de enfermedad estratos I/ II.
Neoplasia hematológica	Diabetes mellitus	
Transplante órgano sólido o médula ósea	Insuficiencia cardíaca grado 3 o 4	
Tratamiento inmunosupresor	Insuficiencia renal crónica	
Radioterapia	Hepatopatía crónica	
Corticoterapia (20 mg/d/15 días)	Infección asintomática VIH	
Enfermedad autoinmune		
Asplenia		
Insuficiencia renal crónica en diálisis		
<b>SIDA</b>		
Enfermedad neurológica invalidante		

# SELECCIÓN DE CONTROLES

Criterios de inclusión →

-Edad  
-Ingreso Urgencias  
-No institucionalizado  
-No neumonía

Criterios de exclusión →

-Estado vacunal desconocido  
-Inclusión previa

3 controles por caso

Criterios apareamiento



-Sexo  
-Edad (+/-5 años)  
-Fecha de hospitalización (+/- 30 días)  
-Enfermedad de base (estratos I-III)

# INVESTIGACIÓN ESTADO VACUNAL

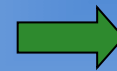
- Entrevista al paciente
- Historia clínica
- Carné vacunal
- Centro de Salud

**PACIENTE VACUNADO:** Ha recibido la vacuna >15 días antes **INICIO SÍNTOMAS** (casos) o **INGRESO** (controles).

# CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

## □ CATALUÑA:

- ✓ Cobertura de vacunación  
grupo control: 0,35
- ✓ Efectividad frente NAC 35%
- ✓ Error  $\alpha$  bilateral = 0,05
- ✓ Error  $\beta$  = 0,20
- ✓ Tres controles por caso



Nº casos = 269  
Nº controles = 807

## □ TODAS COMUNIDADES:

- ✓ Cobertura de vacunación  
menor: 0,2



Nº casos = 405  
Nº controles = 1215

# ANÁLISIS ESTADÍSTICO

## ☐ Pruebas para datos apareados

✓ t test apareado

✓  $\chi^2$  de McNemar

## ☐ Regresión logística condicional

✓ Introduciendo:

○ Vacuna antigripal

○ Variables relacionadas con la respuesta

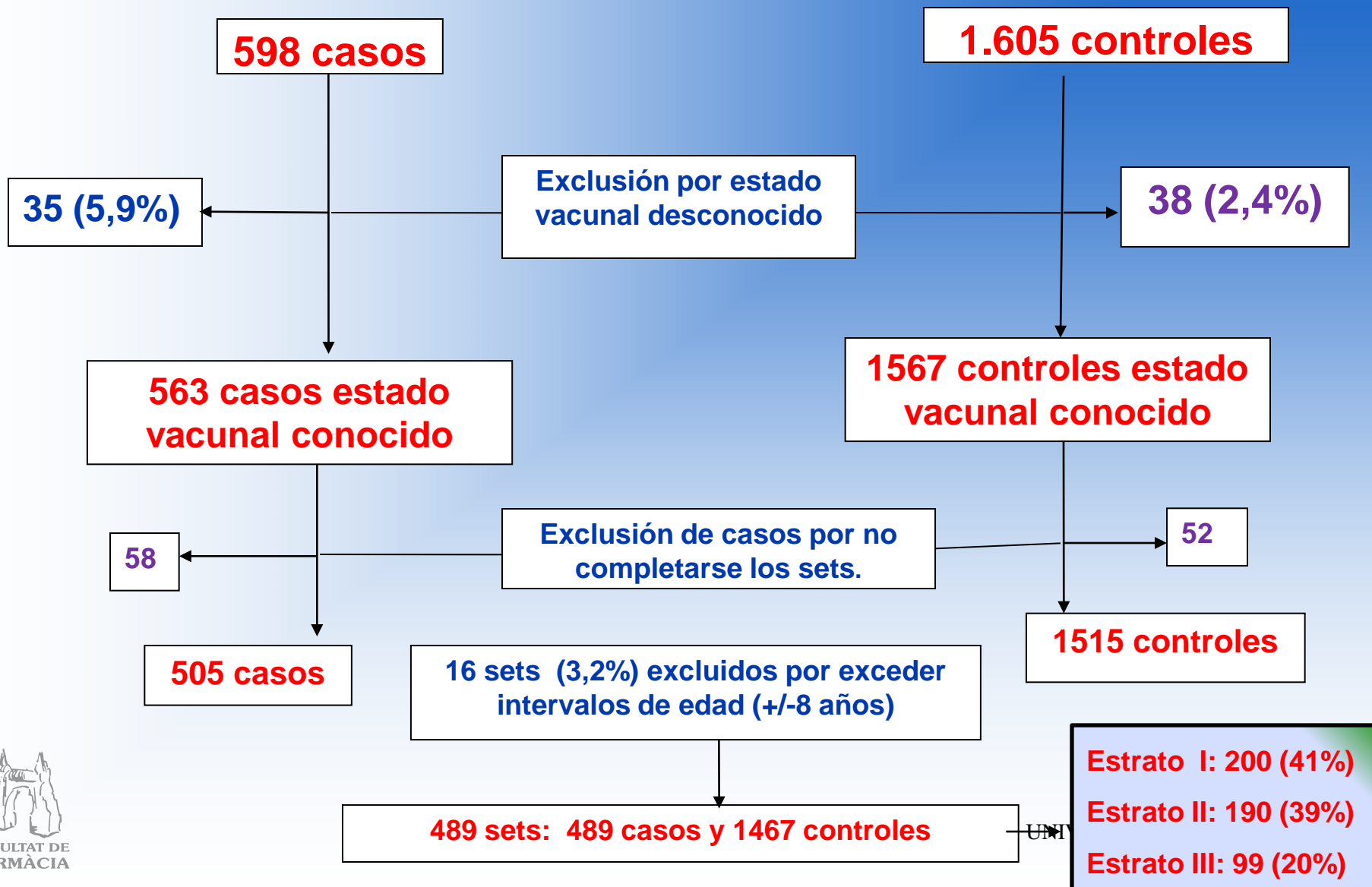
○ Variables con  $p < 0,1$  en el análisis bivariado

✓ Modelo final: variables  $p < 0,05$ .

## ☐ Efectividad vacunal: $EV = (1 - \text{ODDS RATIO}) \times 100$



# RESULTADOS



# RESULTADOS: TODOS LOS PACIENTES

Características	Casos N=489 n (%)	Controles N=1467 n (%)	p-valor
Edad: mediana (rango)	77 (65-96)	77 (65-96)	0,59
Antecedente neumonía	119 (25,3)	192 (13,7)	<0,001
Vacunación antigripal	306 (62,6)	967 (65,9)	0,18
VNP-23v	229 (46,8)	750 (51,1)	0,10
Visita médico último año	449 (93,0)	1353 (92,8)	0,91
Tiempo desde vacunación: mediana (rango)	1755 (24-4508)	1744 (21-3749)	0,37
Alcoholismo crónico	40 (9,3)	100 (7,9)	0,35
Fumador o exfumador	267 (54,9)	740 (50,7)	0,10

# RESULTADOS : TODOS LOS PACIENTES

Enfermedad base	Casos n (%)	Controles n (%)	p-valor
Neoplasia órgano sólido	51 (10,4)	304 (20,7)	<0,001
Neoplasia hematológica	43 (8,8)	53 (3,6)	<0,001
Trasplante órgano sólido	3 (0,6)	7 (0,5)	0,72
Trasplante hematológico	2 (0,4)	2 (0,1)	0,26
Radioterapia	4 (0,8)	10 (0,7)	0,76
Tratamiento inmunosupresor	18 (3,7)	36 (2,5)	0,15
Corticoterapia	24 (4,9)	37 (2,5)	0,009
Esplenectomía	4 (0,8)	10 (0,7)	0,76
Enfermedad autoinmune	14 (2,9)	44 (3,0)	0,88
Insuficiencia renal en diálisis	12 (2,5)	23 (1,6)	0,20
Enferm. neurológica invalidante	82 (16,8)	218 (14,9)	0,31
Diabetes mellitus	108 (22,1)	393 (26,8)	0,04
Insuficiencia cardíaca	48 (9,8)	157 (10,7)	0,58
EPOC	180 (36,8)	442 (30,1)	0,006
Enfermedad hepática crónica	16 (3,3)	42 (2,9)	0,64
Insuficiencia renal	22 (4,5)	80 (5,5)	0,41

# RESULTADOS : PACIENTES INMUNOCOMPETENTES

Características y Enfermedad de base	Casos N= 289 n (%)	Controles N=867 n (%)	p-valor
Edad: mediana (rango)	77 (65-96)	77 (65-96)	0,49
Antecedente neumonía	67 (24,0)	139 (16,9)	0,008
Vacunación antigripal	188 (65,1)	607 (70,0)	0,12
VNP-23v	130 (45,0)	423 (48,8)	0,26
Visita médico último año	266 (92,0)	798 (92,1)	0,95
Tiempo desde vacunación: mediana (rango)	1742(186-3443)	1718 (25-3749)	0,24
Alcoholismo crónico	27 (10,3)	57 (7,5)	0,14
Fumador o exfumador	172 (59,5)	452 (52,3)	0,03
Diabetes mellitus	70 (24,2)	261 (30,1)	0,06
Insuficiencia cardíaca	38 (13,1)	124 (14,3)	0,63
EPOC	126 (43,6)	369 (42,6)	0,76
Enfermedad hepática crónica	8 (2,8)	18 (2,1)	0,49
Insuficiencia renal	11 (3,8)	44 (5,1)	0,38

# RESULTADOS : PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

Características	Casos N= 200 n (%)	Controles N=600 n (%)	p- valor
Edad: mediana (rango)	77 (65-94)	77 (65-96)	0,98
Antecedente neumonía	52 (27,1)	53 (9,1)	<0,001
Vacunación antigripal	118 (59,0)	360 (60,0)	0,80
VNP-23v	99 (49,5)	327 (54,5)	0,22
Visita médico último año	183 (94,3)	555 (93,8)	0,70
Tiempo desde vacunación: mediana (rango)	1795(24-4508)	1791(21- 2596)	0,93
Alcoholismo crónico	13 (7,7)	43 (8,5)	0,75
Fumador o exfumador	95 (48,2)	288 (48,3)	0,98



# RESULTADOS: PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

Enfermedad de base	Casos n (%)	Controles n (%)	p- valor
Neoplasia órgano sólido	51 (25,5)	304 (50,7)	<0,001
Neoplasia hematológica	43 (21,5)	53 (8,8)	<0,001
Transplante órgano sólido	3 (1,5)	7 (1,2)	0,72
Transplante hematológico	2 (1,0)	2 (0,3)	0,26
Radioterapia	4 (2,0)	10 (1,7)	0,76
Tratamiento inmunosupresor	18 (9,0)	36 (6,0)	0,14
Corticoterapia	24 (12,0)	37 (6,2)	0,007
Esplenectomía	4 (2,0)	10 (1,7)	0,76
Enfermedad autoinmune	14 (7,0)	44 (7,3)	0,88
Insuficiencia renal en diálisis	12 (6,0)	23 (3,8)	0,20
Enfermedad neurológica invalidante	81 (40,5)	218 (36,3)	0,29
Diabetes mellitus	38 (19,0)	132 (22,0)	0,37
Insuficiencia cardíaca	10 (5,0)	33 (5,5)	0,79
EPOC	54 (27,0)	73 (12,2)	<0,001
Enfermedad hepática crónica	8 (4,0)	24 (4,0)	0,99
Insuficiencia renal	11 (5,5)	36 (6,0)	0,80

# EFECTIVIDAD VACUNAL

Grupo	n	Vacunados	OR a (IC 95%)	EV % (IC 95%)
<b>Global</b>				
Casos	<b>489</b>	<b>229 (46,8)</b>	<b>1,0</b>	<b>--</b>
Controles	<b>1.467</b>	<b>750 (51,1)</b>	<b>0,76 (0,59-0,99)</b>	<b>23,6 (0,9-41,0)</b>
<b>Inmunodeprimidos</b>				
Casos	<b>200</b>	<b>99 (49,5)</b>	<b>1,0</b>	<b>--</b>
Controles	<b>681</b>	<b>327 (54,5)</b>	<b>0,79 (0,52-1,18)</b>	<b>21,0 (-18,7-47,5)</b>
<b>Inmunocompetentes</b>				
Casos	<b>289</b>	<b>130 (45,0)</b>	<b>1,0</b>	<b>--</b>
Controles	<b>867</b>	<b>423 (48,8)</b>	<b>0,76 (0,54-1,07)</b>	<b>23,6 (-7,2-45,6)</b>

# DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS (I)

**Efectividad de la VNP-23v obtenida: 23%\* IC95%: 0,9%-41,0%**

- ❑ Vila-Córcoles 26% IC95%: 8%-67%**
- ❑ Moberley 29% IC95%: 3%-48%**
- ❑ Nichol 43% IC95%: 16%-62%**
- ❑ Wagner 72%  $p < 0,0001$**

**\*Como sólo el 30-50% de las NAC son neumonías neumocócicas, la efectividad estimada frente a neumonía neumocócica sería de 47%-79%.**



# DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS (II)

## Huss, 2009

- ❑ Metaanálisis : 22 ensayos clínicos.
  - ✓ Prevención de la NAC en 19 ensayos.
  - ✓ En 11 ensayos:  $\geq 65$  o EPOC (**EV=11%; IC95%:-14-31%**).
  - ✓ Sólo en 5 de los 11 ensayos se evaluaba la VNP-23v.
  - ✓ **No protección de la VNP-23v frente a NAC de todas las causas**

## Moberley, 2008

- ❑ Revisión sistemática :15 Ensayos Clínicos y 7 Estudios Observacionales
  - ✓ Enfermedad Neumocócica Invasora : EV=52% (IC95%:39%-63%)  
EV=74% (IC95%:54%-85%)
  - ✓ **NAC de todas causas: EV: 29% (IC95%: 3%-48%) (~a nuestros resultados)**

# CATEGORÍAS PARA LAS RECOMENDACIONES DE LA *USPTF*\*, 2009

**Categoría A:** Recomendada. Los beneficios superan a los daños de manera sustancial.

**Categoría B:** Recomendada. Hay evidencia aceptable y los beneficios superan a los daños.

**Categoría C:** Recomendada en casos individuales. Los beneficios superan ligeramente a los daños.

*\*United States Preventive Task Force*

# RECOMENDACIONES ACTUALES DE LA USPTF

Pacientes	Recomendación vacuna	Revacunación
INMcompetentes >64	A	<b>SÍ, a los 5 años ( si 1ª dosis antes 65 años)</b>
INMcompetentes enf cardíacas, respiratorias, diabetes	A	No
INMcompetentes enferm hepática, fístula LCR	B	No
INMcompetentes asplenia anatómica o funcional	A	SÍ, a los 5 años
NO INMcompetentes	C	SÍ, a los 5 años

# Valoración de la seguridad de una tercera dosis de vacuna antineumocócica 23-valente (*Vaccine Safety Datalink Project*)

<b>Nº Dosis</b>	<b>Personas vacunadas</b>	<b>Reacciones observadas*</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	<b>279504</b>	<b>911</b>	<b>0,3</b>
<b>2</b>	<b>36888</b>	<b>257</b>	<b>0,7</b>
<b>3</b>	<b>603</b>	<b>3</b>	<b>0,5</b>

**\*Reacción en el lugar de la inyección que se sucede tras la vacunación**

***Jackson et al. Vaccine 2006; 24: 151-6***

# Valoración de las reacciones adversas\* en el lugar de la inyección

Reacción	Vacunación primaria	Revacunación	p
Dolor moderado (3 días)	49%	78%	<0.001
Dolor intenso	2%	6%	<0.001
Eritema	15-20%	35-40%	<0.001

\*Reacción en el lugar de la inyección que se sucede tras la vacunación

# REFLEXIONES FINALES (I)

1. La vacuna antineumocócica 23-valente está indicada para prevenir la enfermedad neumocócica en pacientes con enfermedad pulmonar crónica (incluye asma), cardiopatía, hepatopatía crónica, alcoholismo, asplenia anatómica o funcional, condiciones de inmunocompromiso (incluye insuficiencia renal) , implante coclear , fístula de líquido cefaloraquídeo, fumadores y mayores de 65 años
2. Puesto que la revacunación no parece producir reacciones adversas, se podría plantear la revacunación cada 5-7 años, especialmente si se trata de pacientes con elevado riesgo de infección neumocócica recurrente

# REFLEXIONES FINALES (II)

**3. Las vacunas conjugadas ( actualmente en fase de ensayo clínico) y las vacunas elaboradas a partir de antígenos distintos de los polisacáridos capsulares pueden mejorar en el futuro las posibilidades de prevención de la neumonía neumocócica en los mayores de 65 años**

# AGRADECIMIENTOS

- FIS, Instituto de Salud Carlos III (proyectos 04/1835; 04/0151; 04/2516; 04/1573; 04/2303; 04/2351)
- CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP, proyecto PD07006).
- Dirección General de Salud Pública. Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña.
- Grupo de investigadores del proyecto FIS: H. Bellvitge de Hospitalet de Llobregat, H. Clínic de Barcelona, H. Royo Villanova de Zaragoza, H. Ernest Lluch de Calatayud, H. Juan Canalejo de La Coruña, Agencia de Salud Pública de Barcelona y Departamento de Salud.
- Profesionales de los Centros de Atención Primaria que facilitaron el estado vacunal de los pacientes