

¿Está justificada la vacunación contra el neumococo en mayores de 65 años?

A.I. Aller Blanco^a, F.J. Garjón Parra^b, M.J. Buisán Giral^b y J.C. Palacín Arbués^c

Escenario

Varios grupos de expertos, como la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, el American College of Physicians, la US Preventive Services Task Force y los Centers for Disease Control and Prevention recomiendan la vacunación antineumocócica sistemática en mayores de 65 años. En España, profesionales de atención primaria, basándose en las recomendaciones de estos grupos de expertos, han empezado a solicitar la prescripción de esta vacuna; de hecho el PAPPS (Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud) la recomienda tanto en atención especializada como en atención primaria.

En la actualidad, asistimos en nuestro país a una diferente consideración de la vacuna antineumocócica según las distintas comunidades autónomas a las que nos referimos: en unas (ámbito del INSALUD) se trata de una especialidad de diagnóstico hospitalario y en otras (Cataluña, etc.) son posibles la indicación y prescripción desde la atención primaria. Antes de que se hagan esfuerzos adicionales para estimular el uso creciente de esta vacuna, es crucial determinar su utilidad en este grupo de edad. Por tanto, el objetivo de este trabajo es revisar la evidencia de la eficacia de la vacuna polivalente de polisacáridos de neumococo en cuanto a la prevención de la neumonía y la bacteriemia en sujetos mayores de 65 años.

Estrategia de búsqueda

Los recursos consultados en busca de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica sobre la vacunación antineumocócica en mayores de 65 años han sido The Cochrane Library (Issue 2, 2001), Medline, publicaciones on line (Bandolera, BMC Family Practice), bases de datos con guías de práctica clínica (Clinical Practice Guidelines, National Guidelines Clearinghouse), la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y el curso de actualización del PAPPS del año 2000. Se emplearon las siguientes palabras clave: *pneumococcal vaccines, aged, effectiveness, randomised controlled trials, meta-analysis, elderly*.

^aTécnico de salud.

^bFarmacéutico/a de Atención Primaria.

^cMédico de Familia. Coordinador de Equipos.

Correspondencia:

Ana I. Aller Blanco.

Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria.

Gerencia de Atención Primaria del INSALUD de Huesca.

C/ San Jorge, 65.

22004 Huesca.

Correo electrónico:

aaller@gaphu01.insalud.es

Pregunta

- ¿La vacuna polivalente de polisacáridos de neumococo previene la neumonía y la bacteriemia en sujetos mayores de 65 años?

Respuesta y comentarios

- La evidencia disponible tiene limitaciones y no es suficiente para recomendar la vacunación universal a todos los sujetos mayores de 65 años.
- La vacunación está justificada en ancianos institucionalizados o afectados de enfermedades pulmonares crónicas.

Síntesis de las evidencias

Guías de práctica clínica

La Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública e Higiene¹, el Grupo de Trabajo de Enfermedades Transmisibles del PAPPS², el American College of Preventive Medicine³, la US Preventive Services Task Force⁴ y el MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report)⁵ recomiendan la vacunación sistemática para mayores de 65 años. La US Preventive Services Task Force le concede un nivel de evidencia B moderado (B). El MMWR recomienda incluso la revacunación a los 5 años, otorgándole además un nivel de evidencia A (buena evidencia para apoyar la recomendación y ser incluida en un examen periódico de salud). La Canadian Task Force⁶ recomienda con elevado nivel de evidencia (AI) esta vacuna para individuos inmunocompetentes mayores de 55 años que viven en instituciones cerradas, pero no encuentra suficientes pruebas para incluir o excluir la vacunación en menores de 55 años no institucionalizados (nivel de evidencia CI, II-2, II-3).

Metaanálisis

En el metaanálisis de Fine MJ⁷ et al, realizado en 1994, se revisaron 9 ensayos clínicos que incluían 40.431 pacientes, en los que se comparaba un grupo con intervención vacunal frente a un grupo control. Los resultados se muestran en la tabla 1. Los

TABLA 1
Diferencia de tasas entre vacunados y no vacunados. Metaanálisis de Fine MJ et al (1994)

Resultado	Diferencia de tasas (expresado como número de casos por 1.000)	IC del 95%	Significación
Neumonía neumocócica con diagnóstico definitivo	4	0-7	NS
Neumonía neumocócica con diagnóstico definitivo para los tipos de polisacáridos incluidos en la vacuna	8	1-16	p < 0,05
Neumonía neumocócica con diagnóstico probable	13	-21 a 47	NS
Neumonía neumocócica con diagnóstico probable para los tipos de polisacáridos incluidos en la vacuna	16	-3 a 35	NS
Neumonías de todas las causas	6	-1 a 13	NS
Bronquitis	8	0-15	NS
Mortalidad por todas las causas	1	-6 a 8	NS
Mortalidad debido a neumonía	2	-2 a 5	NS
Mortalidad debido a infección neumocócica.	-3	-6 a 0	NS

NS: no significativa.

participantes incluidos fueron adultos de características muy heterogéneas, ya que incluían desde trabajadores sanos hasta pacientes mayores, con EPOC o con cáncer de pulmón. Se realizó un análisis estratificado dividiendo a los participantes en grupos de bajo y alto riesgo y donde se mostraba una relación entre el nivel de riesgo y la eficacia de la vacuna. Los autores concluyeron que la vacunación reducía el riesgo de neumonía neumocócica en adultos de bajo riesgo, es decir menores de 55 años sin enfermedades crónicas y sin inmunosupresión, pero no se evidenció eficacia con relación ni a la neumonía neumocócica ni a otros procesos clínicos (bronquitis, mortalidad por neumonía, neumonía por otras causas, infección neumocócica o mortalidad por todas las causas) en el grupo de alto riesgo⁷. El mayor problema de este estudio es la heterogeneidad de la población estudiada en este grupo, que mezclaba mayores de 55 años con pacientes inmunodeprimidos y con pacientes con enfermedades crónicas.

En el metaanálisis llevado a cabo en 1996 por Hutchison et al⁸ se revisaron 11 ensayos clínicos publicados antes de 1988 y 2 estudios cuasiexperimentales, incluyendo un total de 65.000 pacientes (7 de los 13 estudios incluyen un número sustancial de ancianos). Los resultados se muestran en la tabla 2. Los autores concluyeron que la vacuna era efectiva en un 83% a la hora de reducir el riesgo de infección sistémica causada por los serotipos de neumococo incluidos en la vacuna, y en un 73% por todos los serotipos de neumococos. No se encontró evidencia de que la vacuna fuera menos efectiva en ancianos, personas institucionalizadas y enfermedades crónicas. Los autores cifran en 2.520 el número de pacientes mayores de 65 años a vacunar (NNT) para evitar un caso⁸. Este metaanálisis presenta algunas limitaciones, como son incluir 2 ensayos cuasiexperimentales (es decir, sin asignación aleatoria, que deberían haber excluido), haber interrumpido la búsqueda en 1996 y publicarla 3 años más

TABLA 2
Resultados principales del metaanálisis de Hutchison BG et al (1996)

Resultado	N.º de estudios	Tamaño de muestra total	Rango de odds ratio	Riesgo basal medio/1.000	Test de homogeneidad (p)	Odds ratio conjunta	IC del 95%
Infección neumocócica sistémica con los serotipos de la vacuna	4	25.190	0,07-1,00	8,8	0,25	0,17	0,0-90,31
Infección neumocócica sistémica	6	20.493	0,14-∞	4,5	0,08	0,27	0,13-0,49
Neumonía neumocócica por los serotipos de la vacuna	9	59.295	0,08-1,17	15,7	< 0,0001		
Neumonía neumocócica	7	45.759	0,24-∞	11,3	< 0,0001		
Neumonía neumocócica de serotipos no incluidos en la vacuna	5	45.609	0,40-1,13	6,6	0,04		

Riesgo basal medio: número total de episodios en los grupos control dividido por el número total de pacientes en los grupos control. Las cifras de la tabla representan una media ponderada del número de episodios por 1.000 pacientes para todos los estudios que notifican un resultado.

Valores de p para el test ji-cuadrado de homogeneidad de odds ratio (OR) calculados usando el método exacto.

La OR conjunta es un promedio ponderado de las OR de todos los estudios que comunican el resultado, donde la OR de cada estudio es ponderada por la precisión del estimador (1/Variancia). El intervalo de confianza del 95% se ha calculado usando un modelo de efectos fijos. No se presentó para los resultados con heterogeneidad estadísticamente significativa la OR conjunta no se presentó.

TABLA 3 Principales resultados de los ensayos clínicos de la vacuna antineumocócica, Moore et al (2000)

Resultados	Grupo de pacientes	N.º de EC	N.º de pacientes	Porcentaje de pacientes afectados sin la vacuna	Porcentaje de pacientes afectados con la vacuna	RR (IC del 95%)	NNT (IC del 95%)
Cualquier neumonía	Inmunocompetentes sanos	3	14,567	6,5	3,1	0,56 (0,47-0,66)	29 (24-36)
	Ancianos o de alto riesgo	5	7,837	6,8	7	1,08 (0,92-1,27)	
Neumonías neumocócicas	Inmunocompetentes sanos	3	14,567	3,1	0,5	0,16 (0,11-0,23)	38 (33-45)
	Ancianos o de alto riesgo	7	22,479	1,9	1,7	0,88 (0,72-1,07)	
Infecciones del tracto respiratorio bajo	Inmunocompetentes sanos	2	10.067	5,6	4,1	0,85 (0,71-1,02)	
	Ancianos o de alto riesgo	3	17.195	9,4	9,9	1,06 (0,97-1,16)	
Muertes relacionadas con la neumonía	Inmunocompetentes sanos	1	11,958	1,6	1,1	0,7 (0,50-0,96)	213 (114-1.660)
	Ancianos o de alto riesgo	8	22.559	1,1	1	0,93 (0,72-1,20)	
Bacteriemia neumocócica	Inmunocompetentes sanos	1	5.427	3,8	0,7	0,18 (0,09-0,34)	32 (26-44)
	Ancianos o de alto riesgo	3	927	1,4	0,8	0,53 (0,14-1,94)	

tarde (cuando ya se habían publicado ensayos que podían haberse incluido, caso de los de Koivula et al¹¹ y Ortqvist et al¹²) y presentar los resultados que informan de efectos de la vacuna en términos relativos (ya que las medidas relativas de riesgo pueden inducir una sobrevaloración de los beneficios): para medir adecuadamente este impacto se debería conocer la reducción absoluta del riesgo^{9,10}.

En el metaanálisis de Moore et al, se seleccionaron 13 ensayos clínicos, entre los que se incluyeron los publicados desde 1996 (los de Koivula et al¹¹ y Ortqvist et al¹²) y el de Frenmch et al (ensayo realizado con pacientes VIH en Uganda); se revisó la evidencia de la efectividad de las vacunas antineumocócicas polivalentes de polisacáridos en ensayos prospectivos aleatorios y controlados con placebo, comparando la efectividad de estas vacunas en sujetos inmunocompetentes y en aquellos que presentan una alteración del sistema inmune. Los hallazgos más relevantes se muestran en la tabla 3. Los autores encuentran que este tipo de vacunas son efectivas en la población sana inmunocompetente para disminuir la incidencia global de neumonías, neumonía neumocócica, muertes por neumonía y bacteriemia. Concluyen que no hay evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados de que la vacunación antineumocócica en sujetos de alto riesgo aporte beneficio alguno¹³. Como limitación, la efectividad de la vacuna no se evalúa separadamente en pacientes inmunocomprometidos

y en ancianos, y el riesgo de enfermedad y la respuesta inmunológica son diferentes en ambos casos²².

Otro metaanálisis de ensayos aleatorios de vacuna antineumocócica en países industrializados incluyó 9 ensayos. Los resultados se muestran en la tabla 4. Los autores concluyen que la vacuna antineumocócica de polisacáridos tiene que mostrar todavía que funciona en el tipo de personas a las que se aplica en países industrializados¹⁰. En este trabajo no se evalúa por separado la población anciana.

Ensayos recientes en ancianos de países industrializados

Ensayos aleatorizados

Koivula et al realizaron en Finlandia un ensayo de base poblacional en 2.837 ancianos (mayores de 60 años) usando la vacuna 14-valente. Concluyen que, en conjunto, la vacuna no mostró beneficios en cuanto a la reducción de la incidencia de neumonía neumocócica. En las personas con alto riesgo de contraer neumonía sí hubo una disminución significativa de dicha incidencia¹¹.

En un ensayo clínico realizado en Suecia con la vacuna 23-valente, en 691 pacientes de 55-85 años con historia previa de neumonía adquirida en la comunidad, Ortqvist et al exponen en sus conclusiones que la vacuna antineumocócica de polisacáridos

TABLA 4 Resultados principales de los ensayos clínicos aleatorios de vacuna antineumocócica en países industrializados (Bandalier, 2000)

Resultado	Número de ensayos	Número de pacientes	Porcentaje de afectados sin vacuna	Porcentaje de afectados con vacuna	Riesgo relativo (IC del 95%)	NNT (IC del 95%)
Todas las neumonías	4	6.514	7,56	7,18	1,01 (0,85-1,19)	260 (60 a -113)
Neumonía neumocócica	6	21.156	1,89	1,59	0,85 (0,69-1,04)	325 (152 a -2.226)
Muertes relacionadas con neumonía	8	22.559	1,10	1,00	0,93 (0,72-1,20)	910 (266 a -645)
Bacteriemia neumocócica	3	927	1,28	0,66	0,49 (0,12-1,96)	161 (53 a -157)

cáridos 23-valente no previene la neumonía en conjunto, ni la neumonía neumocócica, en individuos de mediana edad y ancianos¹².

Estos 2 estudios han sido cuestionados ya que los pacientes estudiados no eran representativos del conjunto de la población y, por tanto, los resultados no se podían extrapolar a la población general¹⁴.

Ensayo cuasiexperimental

Honkanen et al comparan la efectividad de administrar la vacuna de la gripe junto a la neumocócica, frente a la vacuna de la gripe sola, en cuanto a la prevención de neumonía neumocócica y bacteriemia neumocócica. Este estudio se realizó en pacientes mayores de 65 años. Los autores concluyen que la vacuna de polisacáridos no ofrece protección frente la neumonía en mayores, aunque reduce la incidencia de bacteriemia¹⁵.

Evaluaciones económicas

En un estudio económico realizado en Estados Unidos, Sisk et al concluyen que la vacunación antineumocócica en mayores de 65 años ahorra costes sanitarios¹⁶.

Nichol et al realizaron en Estados Unidos un estudio de cohortes en ancianos con enfermedad pulmonar crónica en el que la vacuna mostró efectividad y beneficios económicos¹⁷.

Baltussen et al, en los Países Bajos, concluyen que es comparable en términos de coste-efectividad a muchas otras intervenciones sanitarias¹⁸.

En Bélgica, De Graeve et al también concluyen que existe un favorable balance coste-efectividad en mayores de 65 años; sin embargo, admiten que la cuestión de la efectividad de la vacuna continúa sin resolverse¹⁹.

En un trabajo realizado en 5 países europeos incluida España, Ament et al señalan que la vacunación sistemática de los ancianos es rentable en los países industrializados. Para España se utilizaron los datos epidemiológicos extraídos de un trabajo llevado a cabo en Valencia. Este trabajo asume una incidencia global de 50 casos de neumonía neumocócica por 100.000 y un 20-40% de tasa de mortalidad de la enfermedad invasiva. Asumiendo que la vacuna fuera igualmente efectiva para prevenir neumonías invasivas y no invasivas, costaría menos de 12.000 ecus por AVAC (año de vida ajustado por calidad). Con estos datos la vacuna sería coste-efectiva. En este artículo también se señala que los resultados de ensayos clínicos en ancianos no han sido concluyentes²⁰.

Estas evaluaciones no contaron como fuente de datos de la efectividad de la vacuna con los últimos ensayos clínicos en los que no mostró eficacia.

Discusión

La vacuna antineumocócica de polisacáridos hace aproximadamente 20 años que se comercializó y todavía persiste el debate sobre su eficacia y efectividad.

A la hora de responder a la pregunta de si hay que vacunar a toda la población mayor de 65 años, los metaanálisis presentan las limitaciones antes señaladas. Los datos sobre el efecto

de la vacuna para prevenir la bacteriemia neumocócica provienen de estudios retrospectivos²¹.

Llama la atención la incoherencia existente entre la carencia de evidencia de eficacia de la vacuna en ancianos y las casi universales recomendaciones de las diversas guías para utilizar la vacuna en esta población. Quizá hay cierta tendencia a creer que toda vacunación es positiva *per se*. No hay que olvidar que esta vacuna no fue objeto de ensayos clínicos aleatorios de suficiente calidad antes de su comercialización²². Este problema ilustra la incertidumbre presente en la evidencia científica y la diversidad de recomendaciones provenientes de ésta²³. Para aumentar la confusión, los estudios coste-efectividad parecen ser favorables a usar la vacuna en la población anciana.

En España un panel de expertos del Ministerio de Sanidad y Consumo concluyó que «no existe suficiente información para incluir o excluir de la vacunación a las personas mayores de 65 años inmunocompetentes»²³. Sin embargo, algunas comunidades autónomas, como Cataluña, encuentran argumentos suficientes para vacunar a esta población^{14,24} e introdujeron la vacuna en 1992. El hecho de que unas comunidades vacunen y otras no crea una inequidad y una demanda creciente de los usuarios del sistema, sobre todo en las zonas limítrofes. Ante esta demanda, el profesional de atención primaria se encuentra además con la barrera de que la vacuna es una especialidad de diagnóstico hospitalario, o sea de prescripción desde atención especializada, lo que contrasta con el hecho de que las actividades de prevención primaria se realicen principalmente en el ámbito de la atención primaria, y por definición así corresponde.

En cuanto a la aplicación de la vacuna a pacientes ancianos que viven en instituciones cerradas el consenso es más amplio^{6,25-27}. En los ancianos afectados de enfermedades pulmonares crónicas, el ensayo clínico de Koivula et al ha mostrado la eficacia de la vacuna, y el de Nichol et al, efectividad y beneficios económicos.

Recomendaciones

No hay datos suficientes para recomendar la vacunación universal a todos los pacientes mayores de 65 años.

La vacuna antineumocócica se recomienda en pacientes ancianos que viven en instituciones cerradas y ancianos afectados de enfermedades pulmonares crónicas.

En espera de nuevos estudios, tanto de efectividad como de coste-efectividad, deberemos limitar su utilización a los grupos de pacientes en los que ha mostrado eficacia.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, Grupo de Trabajo de Vacunación en el Adulto. Guía de vacunación en el adulto. Madrid: 1995.
2. Pareja Bezares A, Álvarez Pasquín MJ, Batalla Martínez C, Comín Bertrán E, Gómez Marco JJ, Niño Martín V, et al. Prevención de las enfermedades transmisibles. Aten Primaria 1999;24(Supl 1):99-117.
3. Fingar AR, Byron JF. Adult immunizations. Am J Prev Med 1998;14:156-8.

4. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996; p. 791-814.
5. ACIP. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46(RR-8):1-24.
6. Wang E. Administration of pneumococcal vaccine. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Ottawa (Canada): Health Canada, 1994; p. 386-95.
7. 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.
8. Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Loyd S, Altmayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine: meta-analysis. *Can Fam Physician* 1999;45:2381-93.
9. Argimón JM, Jiménez Villa J. Medidas de efecto de un tratamiento. *Atención Primaria Basada en la Evidencia* 1998;5(Supl 7):45-6.
10. Are pneumococcal vaccines effective? *Bandolier* 2000 Feb [citado 10 oct 2001]; 72. Disponible en: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band72/b72-4.html>
11. 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.
12. Ortvist 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. *Lancet* 1998;351:399-403.
13. Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Family Practice* 2000 Sep [citado 10 oct 2001]; 1:1. Disponible en: [URL: http://biomedcentral.com/1471-2296/1/1](http://biomedcentral.com/1471-2296/1/1).
14. Salleras L, Urbizondo L, Fernández N, Comín E, Sánchez F, Batalla J, et al. Vacunación antineumocócica en las personas mayores. *Med Clin (Barc)* 2001;116(Supl 1):18-23.
15. 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.
16. Sisk JE, Moskowitz AJ, Whang W, Lin JD, Fedson DS, McBean AM, et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997;279:1333-9.
17. 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.
18. Baltussen RM, Ament AJHA, Leidl RM, Van Furth R. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia in The Netherlands. *Eur J Pub Health* 1997;7:153-61.
19. De Graeve D, Lombaert G, Goossens H. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination of adults and elderly persons in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2000;17:591-601.
20. Ament A, Baltussen R, Duru G, Rigaud-Bully C, De Graeve D, Ortoqvist A, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a study in 5 Western European countries. *Clin Infect Dis* 2000;31:444-50.
21. The place of pneumococcal vaccination. *DTB* 1998;36:73-6.
22. Álvarez M, Mayer MA. El dilema sobre el coste-efectividad de la vacuna antineumocócica sigue abierto. *MEDIFAM* 2001;11:115-20.
23. Cid Ruzafa J, Rodríguez Artalejo F, Martín Moreno JM. ¿Hacia una salud pública basada en la evidencia? *Med Clin (Barc)* 1999;112 (Supl 1):106-10.
24. Plans Rubio P, Garrido Morales P, Salleras Sanmartí L. Coste-efectividad de la vacunación neumocócica en Cataluña. *Rev Esp Salud Publica* 1995;69:409-17.
25. Gaillat J, Zmiru D, Mallaret MR, Rouman D, Bru JP, Stahl, et al. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes âgées vivant en institutions. *Rev Epidemiol Sante Publ* 1985; 33:437-44.
26. Nuorti JP, Butler JC, Crutcher JM, Guevara R, Welch D, Holder P, et al. An outbreak of multidrug-resistant pneumococcal pneumonia and bacteremia among nursing home residents. *N Engl J Med* 1998;338:1861-8.
27. Musher DM. Pneumococcal outbreaks in nursing homes. *N Engl J Med* 1998;338:1915-6