

RESUMEN DE TESIS

EFICACIA CLINICA DE LA VACUNACIÓN ANTINEUMOCOCICA EN PACIENTES CON EPOC

Dra. Nuria Reyes Núñez

INTRODUCCIÓN:

Según el Global Burden of Disease Study, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la quinta enfermedad más común y la cuarta causa de muerte en el mundo y se espera un incremento en las próximas décadas en su prevalencia y tasa de mortalidad. La tasa de enfermedad neumocócica es alta entre estos pacientes; la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad infecciosa que aumenta sustancialmente la morbi-mortalidad de estos pacientes; la principal etiología de la NAC es el *Streptococcus pneumoniae* hasta en un 43% de los casos. El tratamiento de esta enfermedad incluye en muchos casos la necesidad de hospitalización, aunque los pacientes fallecen a pesar del uso precoz de los antibióticos adecuados. Las cepas de neumococos resistentes están aumentando en todo el mundo, lo que hace que una opción atractiva la prevención de las infecciones neumocócicas mediante la adecuada vacunación. Hay pocos estudios que demuestren eficacia de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (VANP) en la prevención de neumonías en pacientes diagnosticados de EPOC; así pues, pensamos que si se consigue reducir la incidencia de neumonía neumocócica en estos pacientes, se disminuirán los ingresos hospitalarios por este motivo, sin efectos secundarios y a un coste aceptablemente bajo. Por tanto, la finalidad de este estudio ha sido evaluar la eficacia clínica de la VANP en la prevención de neumonía neumocócica en pacientes inmunocompetentes diagnosticados de EPOC.

MATERIAL Y MÉTODO:

Estudio controlado, prospectivo, aleatorizado, iniciado en octubre de 1999 y finalizado en julio de 2004. Inicialmente, se incluyeron 600 pacientes mayores de 18 años inmunocompetentes con diagnóstico espirométrico de EPOC según criterios de SEPAR, con ámbito intra y extrahospitalario pertenecientes al área sanitaria Sur de Sevilla.

De los 600 pacientes incluidos inicialmente en el estudio de forma progresiva fueron aleatorizados en bloques de 20 (10 de cada grupo) a recibir o no la VANP (Pneumo-23[®], Laboratorio Aventis-Pasteur MSD), se excluyeron 4 pacientes por pérdida en el seguimiento. Se incluyeron 596 pacientes inmunocompetentes con diagnóstico espirométrico de EPOC (edad media $65,8 \pm 9,7$ años), 298 recibieron VANP y se consideran el grupo de intervención y 298 fueron seguidos clínicamente durante el mismo periodo de tiempo y se consideran el grupo control; todos los pacientes incluidos en el estudio fueron seguidos cada seis meses durante los tres años siguientes al reclutamiento.

La principal variable del estudio fue el primer episodio de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) de etiología neumocócica ó de etiología desconocida. La media del tiempo de seguimiento era de 979 días (rango 20-1454 días).

Los pacientes que tuvieron NAC se valoraron según el PSI (Pneumonia Severity Index) de forma retrospectiva; valorándose también otras comorbilidades asociadas. Otras variables secundarias eran: la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad debido a neumonía.

El estudio estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 12 para windows y curvas de supervivencia Kaplan-Meier. La eficacia se calculo como $1-RR \times 100$.

Resultados

Hubo 67 primeros episodios de NAC, 33 en el grupo de intervención y 34 en el grupo control. De éstas NAC, 58 eran por etiología neumocócica ó etiología desconocida (25 en el grupo de intervención y 33 en el grupo control) y son las que se analizaron para estudiar la eficacia de la vacuna.

Las características clínico-epidemiológicas de los pacientes: sexo, edad, seguimiento total –personas.año-, FVC en litros y porcentaje del teórico, FEV1 en litros y porcentaje del teórico, FEV1/FVC%, gravedad de la obstrucción y grupos de edad (≤ 65 años y >65 años) de ambos grupos eran similares, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

El *Streptococcus pneumoniae* se aisló en cinco pacientes con neumonía del grupo control, y en ninguno del grupo de intervención (test de Fisher, $p=0,03$). No hubo casos de infección neumocócica bacteriémica.

Las curvas de supervivencia de Kaplan Meier para las NAC, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención y control (long rank test= $1,15$; $p=0,28$).

La incidencia global de neumonía (NAC y nosocomial) en pacientes con EPOC era de 55,1 por 1000 pacientes con EPOC por año. La incidencia de NAC era de 47,6 por 1000 pacientes con EPOC por año

(46,3 en el grupo de intervención, 49,0 en el grupo control). La incidencia de neumonía neumocócica no bacteriémica era de 313 por 100.000 pacientes con EPOC por año.

En el grupo total de pacientes con EPOC la eficacia de la VANP era del 24% (IC 95%, -24 a 54; $p=0,333$). La eficacia aumentó en el subgrupo de pacientes más jóvenes (menores de 65 años) hasta un 76% (IC 95%, 20 a 93; $p=0,013$) y en los que presentaban una obstrucción bronquial más severa según los criterios de gravedad de SEPAR, hasta un 48% (IC 95%, -7 a 80; $p=0,076$). En el subgrupo de los pacientes más jóvenes y con mayor obstrucción al flujo aéreo, la eficacia aumentaba hasta el 91% (IC 95%, 35 a 99; $p=0,002$), con un número necesario de pacientes con EPOC a tratar de 3 (IC 95%, 2 a 4). El análisis multivariante de regresión de Cox, mostró que los pacientes más jóvenes (≤ 65 años) que fueron vacunados tenían una probabilidad de desarrollar una neumonía cinco veces menor que los pacientes con EPOC no vacunados de su misma edad y grado de obstrucción bronquial (RR, 0,20; IC 95% 0,06 a 0,68; $p=0,01$). Otro factor de riesgo para desarrollar neumonía fue el grado de la obstrucción al flujo aéreo ($FEV1 < 40\%$), (RR, 2,03; IC 95% 1,21 a 3,41; $p=0,008$). Cuando el modelo se estratificó por la edad, se obtuvieron resultados similares, objetivándose que para los pacientes mayores no había indicios de eficacia de la vacuna (RR, 1,53; IC 95% 0,61 a 2,17; $p=0,66$).

No hubo diferencias en la tasa de mortalidad entre ambos grupos, que fue alrededor del 19%. La principal causa de muerte fue la insuficiencia respiratoria en 34 casos. Los factores que influyeron en la tasa de mortalidad de nuestros pacientes eran la edad (RR 1,05, IC 95% 1,03 a 1,08; $p<0,001$), porcentaje del FEV1 teórico (RR 0,97, IC 95% 0,95 a 0,98; $p<0,001$), tabaquismo activo (RR 1,67, IC 95% 1,08 a 2,60; $p=0,022$) y la presencia de neoplasia (RR 6,54, IC 95% 4,15 a 10,23; $p<0,001$). La mortalidad global debida a neumonía fue de 12,5% (11/88). En los casos de neumonía nosocomial la mortalidad llegaba al 42% (5/12) y en los casos de NAC la mortalidad era de un 7,8% (6/76) (OR: 6,67; IC 95%, 1,65-26,93). La tasa de mortalidad en los pacientes con EPOC que presentaron cualquier tipo de neumonía (NAC y nosocomial) era de 50,8 por 1000 pacientes por año (y de 34,4 en los que presentaron NAC).

La gravedad de la EPOC según el criterio SEPAR en los pacientes que padecieron neumonía se distribuía de la siguiente manera: 9 eran pacientes de grado leve (12%), 24 eran de grado moderado (32%) y 42 eran graves (56%). Los pacientes que presentaron neumonía eran significativamente de mayor edad, tenían un menor índice de masa corporal, y mayor limitación al flujo aéreo (menor FEV1 expresado en litros y como porcentaje del teórico y menor FEV1/FVC). De la comorbilidad considerada de acuerdo con los

criterios de Fine y los criterios de exclusión de nuestro estudio (se consideran pacientes inmunocompetentes), sólo hubo diferencia significativa en la presencia de insuficiencia cardíaca y los pacientes que presentaron neumonía.

Según la escala de gravedad de NAC-PSI, 14 episodios correspondían al grupo V, 28 al grupo IV, 20 al grupo III y 14 a los grupos I y II. Al valorar la mortalidad en las NAC según la gravedad, se encontró que la mortalidad en el grupo V fue de un 35,7% (5/14), en el grupo IV del 3,5% (1/28) y nula en el resto de los grupos.

Conclusiones

Ante los resultados de dicho estudio, la VANP debería de ser administrada a los pacientes diagnosticados de EPOC con edad menor de 65 años, especialmente si tienen obstrucción severa al flujo aéreo; teniendo en cuenta que hay una elevada incidencia de neumonías en pacientes con EPOC y más de la mitad de las NAC (55,2%) ocurridas en nuestros pacientes con EPOC están dentro de los grupos de riesgo del PSI IV y V.