

VII. Prevención de la neumonía adquirida en la comunidad

Pregunta 10. ¿La vacuna antineumocócica disminuye el riesgo de neumonía en el adulto mayor de 65 años o en pacientes adultos portadores de enfermedades cardiovasculares, respiratorias, neurológicas o metabólicas crónicas?

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las principales causas de ingresos hospitalarios y muerte en los ancianos, siendo *Streptococcus pneumoniae* el principal patógeno detectado, ocasionando 20-30% de los casos de NAC^{1,2}. La enfermedad neumocócica invasiva (ENI), que en los ancianos se presenta principalmente como neumonía con bacteriemia, es la forma más grave de las infecciones neumocócicas. La letalidad puede superar el 20% en los pacientes de edad avanzada³. Se pueden distinguir más de 90 serotipos de *S. pneumoniae* sobre la base de la estructura antigénica del polisacárido capsular.

Existen dos vacunas antineumocócicas autorizadas para administrar en la población adulta, una que contiene 23 serotipos de polisacáridos neumocócicos (PPV23) y la otra que contiene polisacáridos conjugados con proteínas de 13 serotipos (PCV13). La mayoría de los países industrializados recomiendan la vacunación antineumocócica universal para los ancianos, pero existe un debate considerable sobre la mejor estrategia de vacunación⁴. La elección de la vacuna está determinada principalmente por la eficacia (es decir, el efecto protector evaluado en ensayos controlados aleatorios) o la efectividad (es decir, el efecto protector evaluado en estudios observacionales) de las dos vacunas contra la neumonía neumocócica y la ENI, tomando en consideración la prevalencia de los serotipos neumocócicos contenidos en las respectivas vacunas y los estudios de costo-efectividad.

La búsqueda de la evidencia en el ámbito de la prevención de la neumonía adquirida en la comunidad estuvo guiada en base a dos preguntas planteadas por el panel del consenso: 1) Examinar la efectividad de la vacuna antineumocócica y 2) Evaluar si la administración de la vacuna conjugada (PCV13), polisacárida (PPV23) o conjugada seguida por polisacárida disminuyen el riesgo de neumonía en la población adulta. En esta revisión se identificaron 24 artículos, de los cuales cuatro fueron excluidos por ser extemporáneos al período de la revisión, y se revisaron las recomendaciones de las guías internacionales y del Comité Asesor de Vacunas y Estrategias de

Vacunación (CAVEI) del Ministerio de Salud de nuestro país.

La vacunación antineumocócica se ha realizado desde principios del siglo pasado, con células bacterianas completas o polisacáridos capsulares. Siendo la infección neumocócica una causa importante de morbimortalidad, el interés por las inmunizaciones contra *Streptococcus pneumoniae* ha sido permanente en diferentes países; no obstante, las recomendaciones son muy variadas en las diferentes áreas geográficas. Por ejemplo, en Estados Unidos de América se recomienda la vacunación secuencial con vacuna conjugada 15 valente (PCV15) seguida por la vacuna de polisacárido capsular de 23 serotipos (PPV23) o 20 valente (PCV20) disponibles en ese país, para todos los adultos mayores de 65 años y los portadores de enfermedades crónicas, sin embargo, no se ha demostrado con precisión un aumento de su efectividad clínica en la población general⁵.

Por otro lado, en Europa los esquemas de vacunación son, en general, más simples⁶. De 31 países europeos, en cinco se utiliza la estrategia combinada de PCV13 seguida de PPV23, en cinco se utiliza sólo PCV13, en once se recomienda la vacuna PPV23 y en diez países no existe una recomendación específica acerca de la vacuna antineumocócica. Además, el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos, también recomienda aplicar la vacuna contra la influenza de forma anual ya que esta infección viral aumenta la probabilidad de presentar enfermedad neumocócica.

En Chile existen dos vacunas antineumocócicas disponibles en el mercado: La vacuna polisacárida 23 valente (PPV23) y la vacuna conjugada 13 valente (PCV13). La vacuna PPV23 fue introducida en el Programa Nacional de Inmunizaciones en el año 2007 para adultos mayores de 65 años, a pesar que los datos de efectividad son controversiales. La vacuna PPV23, según la población estudiada, es efectiva en adultos.

Una revisión sistemática de buena calidad metodológica de Diao et al.⁷ cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la vacuna PPV23, incluyó siete estudios aleatorizados y 156.010 participantes, obtuvo los resultados resumidos en la Tabla 12.

Concluyendo que la vacuna PPV23 otorga una protección débil contra la NAC por todas las causas en la población objetivo. Dado que la vacuna proporciona beneficios adicionales en la prevención de la NAC neumocócica respalda su uso en la población objetivo.

En un ensayo clínico randomizado doble ciego de buena calidad metodológica realizado en Japón⁸ cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de

Tabla 12. Desenlaces clínicos de la revisión sistemática sobre eficacia de la vacuna PPV23⁷

Desenlaces clínicos	Tamaño de efecto (riesgo relativo)	p	I ²
Prevención NAC todas las causas	0,87 (IC95% 0,76-0,78)	0,11	43%
Prevención NAC en la población objetivo	0,72 (IC95% 0,69-0,94)	0,58	0%
Prevención NAC en mayores 40 años	0,80 (IC95% 0,09-0,94)	0,24	30%
Prevención NAC en Japón	0,72 (IC95% 0,59-0,88)		
Prevención NAC neumocócica	0,54 (IC95% 0,18-1,65)	0,01	77%
Mortalidad por NAC	0,67 (IC95% 0,43-1,04)	0,67	0%
Mortalidad por todas las causas	1,04 (IC95% 0,87-1,24)	0,95	0%

Tabla 13. Desenlaces de ensayo clínico sobre eficacia de la vacuna PPV23 en adultos con alto riesgo de neumonía neumocócica⁸

	Desenlaces	Vacunado	Placebo	% reducción de la incidencia	p
Incidencia por 1.000 persona año	Neumonía neumocócica	12	32	63,8 (IC95% 32,1-80,7)	0,0015
	Neumonía no neumocócica	43	59	29,4 (IC95% -4,3 - 52,3)	0,0805
	Todas las causas de neumonía	55	91	44,8 (IC95% 22,4 - 60,8)	0,0006
Mortalidad	Neumonía neumocócica	0%	35,1%	64,9%	< 0,01
	Neumonía no neumocócica	17,7%	15,9%	82,3%	0,3632
	Todas las causas de neumonía	20,6%	25%	79,4%	0,5181

la vacuna antineumocócica en adultos con alto riesgo de neumonía neumocócica se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 13.

Dado lo anterior, el estudio concluye que la vacuna PPV23 previene la neumonía neumocócica y reduce la mortalidad asociada a la neumonía neumocócica en adultos de alto riesgo residentes de asilos de ancianos⁸.

La revisión sistemática de Moberley et al.⁹ examinó la eficacia de la vacuna PPV23 y separó las distintas poblaciones y desenlaces clínicos. Veinticinco estudios cumplieron con los criterios de inclusión (18 estudios aleatorizados con 64.852 participantes y siete ensayos no controlados con 62.294 participantes). El metanálisis de los estudios aleatorizados encontró pruebas sólidas de la eficacia de la PPV23 contra la ENI sin heterogeneidad estadística (OR: 0,26; IC95%: 0,14 a 0,45; I(2) = 0%). La efectividad de la vacuna fue 74% para la prevención de la neumonía neumocócica. Hubo eficacia contra la neumonía por todas las causas en los países de bajos ingresos (OR: 0,54; IC95%: 0,43 a 0,67, estadística I(2) = 19%), pero no en países de ingresos altos en la población general (OR: 0,71; IC95% 0,45 a 1,12, estadística I(2)=93% o en adultos con enfermedades crónicas (OR: 0,93; IC95%: 0,73

a 1,19, estadística I(2)=10%). La PPV23 no se asoció con reducciones sustanciales en la mortalidad por todas las causas (OR: 0,90; IC95%: 0,74 a 1,09; estadística I(2)=69%). La eficacia de la vacuna contra los resultados primarios pareció ser más pobre en adultos con enfermedades crónicas. Los ensayos controlados no aleatorizados proporcionaron evidencia de protección contra la ENI en poblaciones para las que se utiliza actualmente la vacuna (OR: 0,48; IC95%: 0,37 a 0,61; estadística I(2)=31 %).

La revisión sistemática de Ewald et al.¹⁰ incluyó 21 estudios aleatorizados y 361.612 individuos, evaluó el uso de las vacunas conjugadas incluyendo sólo cinco estudios en personas mayores de 60 años¹. No encontró diferencias significativas en la mortalidad, pero sí en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora (OR: 0,43, IC95%: 0,36-0,51). Asimismo, hubo una reducción de la neumonía por todas las causas (OR: 0,93; IC95%: 0,88-0,97).

Falkenhorst et al.¹¹ evaluaron el uso de la vacuna PPV23 en mayores de 60 años, reportando una disminución de 73% en el riesgo de enfermedad neumocócica invasora en los ensayos clínicos, 45% en los estudios de cohortes y 59% en los estudios de casos y controles. La disminu-

ción del riesgo de la neumonía neumocócica de cualquier serotipo fue 64% en los ensayos clínicos y 48% en los estudios de cohortes. La mayor efectividad observada en los seguimientos más cortos plantea la posibilidad que exista pérdida de la protección inmunológica.

Con respecto a la mortalidad, los estudios que han examinado la eficacia de la vacuna antineumocócica no han mostrado impacto en la mortalidad general¹². Una revisión sistemática de 22 estudios controlados aleatorizados (RCT) que involucró a 101.507 participantes, de buena calidad metodológica, concluye que la vacuna antineumocócica no tiene impacto en la mortalidad en adultos mayores o con enfermedades crónicas con una medida de efecto de RR: 1,0 (IC95% 0,87-1,14).

Sobre la efectividad de la vacuna PCV 13, un metaanálisis evaluó la efectividad de la vacuna conjugada antineumocócica en la prevención de la neumonía clínica o radiológica y la enfermedades invasoras por *S. pneumoniae* en niños menores de dos años concluyendo lo siguiente¹³: Enfermedades invasoras por *S. pneumoniae* del serotipo contenido en la vacuna: RRR: 88% (IC95% 73-94%); enfermedades invasoras por *S. pneumoniae* de cualquier serotipo: RRR: 66% (IC95% 46-79%); neumonía clínica y/o radiológica: RRR: 22% (IC95% 11-31%).

Es importante destacar que la efectividad de la vacuna antineumocócica reportada ha sido examinada en países donde la vacuna conjugada 13 valente cubre el 80-85% de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* que producen enfermedades invasoras. En Chile, sin embargo, un estudio publicado el año 2001, da cuenta que la cobertura de la vacuna sobre los serotipos circulantes es 56 y 57%, según sea el paciente atendido en el hospital o en forma ambulatoria. De este modo, la efectividad de la vacuna antineumocócica conjugada en Chile es probablemente menor.

Se ha planteado que la vacuna antineumocócica es efectiva por lo menos durante cuatro años en la prevención de la NAC en adultos mayores (neumonía neumocócica bacterémica, no bacterémica y grave) con un 46% de eficacia en la prevención del primer episodio, 45% en la prevención de la forma no invasiva y 75% en la

prevención de la forma invasiva^{13,14}. La vacuna no demostró efectividad para prevenir la NAC por cualquier causa.

Continuando en la misma línea de la vacuna conjugada PCV13, Jackson et al.¹⁴ demostraron que, al mes de la inmunización, los títulos fueron superiores en forma significativa en 88,5% comparado con 49,3% en el grupo con la vacuna PPV23 para 8 de 12 serotipos comunes a ambas vacunas y para el serotipo 6A (único de PCV13); reportando similar perfil de seguridad y tasa de eventos adversos en ambas vacunas (PCV13: 17% y PPV23: 16,7%). Los autores concluyen que PCV13 induce mayor respuesta inmune en el grupo de 60-64 años comparado con la vacuna PPV23 para la mayoría de los serotipos que cubre PCV 13, pudiendo ofrecer ventaja inmunológica por sobre la vacuna PPV23, demostrando además eficacia en el grupo de 50-59 años, ya que con una dosis administrada mantiene inmunogenicidad desde un mes hasta un año¹¹. En cuanto a los efectos adversos, las vacunas antineumocócicas presentan efectos adversos comparables a cualquier otra vacuna en cuanto a efectos locales (eritema, induración) y sistémicos, tales como fiebre de baja magnitud (15-23%).

Según datos del Instituto de Salud Pública, el 60,5% de la cohorte nacida en 1947 ha recibido PCV13 o PPV23, siendo la cohorte más vacunada, cifra que disminuye hasta llegar a sólo el 30,8% de vacunado en la cohorte de 1952 (Tabla 14). Este descenso en las siguientes cohortes se puede explicar porque existen personas que son vacunadas en los años siguientes al que cumplen 65 años; el registro nacional de vacunas permite que se detecte que no han recibido la vacuna en el momento programado y, en consecuencia, sea administrada en forma posterior.

Luego de la introducción de la vacuna antineumocócica en los mayores de 60 años, el número de casos anuales de enfermedad neumocócica invasora notificados por el Instituto de Salud Pública no se ha modificado, se observa una reducción de los casos aislados de serotipos incluidos en la vacuna, pero existe un incremento de los serotipos que no están incluidos, el 19A y el 3, lo que compensa y finalmente reduce en forma importante el efecto rebaño de la vacuna.

Tabla 14. Cobertura de la vacunación antineumocócica PCV13 o PSV23 en el adulto de 65 años en Chile, 2012-2017

Cohorte	1947	1948	1949	1950	1951	1952
Cobertura	60,5%	59,7%	53,8%	46,8%	39,0%	30,8%

Fuente: Departamento de Inmunizaciones, Ministerio de Salud de Chile.

Al examinar las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en el período 2007-2017 en Chile para la población general, se observa que en el período 2007 a 2010, entre 62,8 y 79,7% de las cepas aisladas cada año estaban incluidas dentro de la vacuna PCV13, siendo estas cifras entre 67,9 y 84,6% para PPV23. Desde entonces, se aprecia un descenso, tal que el año 2017 48,2% de las cepas aisladas están incluidas en PCV13 y 68% en PPV23. Este fenómeno podría tratarse de una sustitución como consecuencia de la misma vacunación.

El CAVEI (Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización) considera importante mantener la vacuna PPV23 en el Programa Nacional de Inmunizaciones para el adulto mayor de 65 años¹⁵. No obstante, y con el fin de no afectar los resultados clínicos de este grupo etario, es necesario asegurar la adherencia de esta población al programa de vacunación. Lo anterior debido a que ambas vacunas (PCV13 y PPSV23) disminuyen el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva y de neumonía neumocócica para los serotipos incluidos en la vacuna.

Conclusiones

Tomando en consideración la evidencia revisada, el panel concluye que las vacunas antineumocócicas conjugada y polisacárida o conjugada seguida por la polisacárida disminuyen el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva y de neumonía neumocócica, transformándose en una alternativa recomendable dado que genera inmunidad de un mes hasta un año incluso con una sola dosis, sin embargo, se requiere de nuevos estudios para responder a los vacíos de conocimiento en esta materia.

Según la evidencia analizada la vacunación antineumocócica demuestra reducción de los riesgos a favor de la intervención, sin embargo, no se demuestra beneficio estadísticamente significativo en reducción de la mortalidad en personas mayores de 65 años y/o portadoras de enfermedades cardiovasculares, respiratorias, neurológicas o metabólicas crónicas excepto en mujeres por lo que se considera una recomendación condicional.

Referencias bibliográficas

1. ROZENBAUM MH, PECHLIVANOGLU P, VAN DER WERF TS, LO-TEN-FOE JR, POSTMA MJ, HAK E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32 (3): 305-16.
2. KLAPDOR B, EWIG S, PLETZ MW, ROHDE G, SCHÜTTE H, SCHABERG T, et al. Community-acquired pneumonia in younger patients is an entity on its own. *Eur Respir J* 2012; 39 (5): 1156-61.
3. HARBOE ZB, THOMSEN RW, RIIS A, VALENTINER-BRANTH P, CHRISTENSEN JJ, LAMBERTSEN L, et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2009; 6 (5): e1000081.
4. FEDSON DS. Preventing non bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults: historical background and considerations for choosing between PCV13 and PPV23. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10 (5): 1322-30.
5. UNITED STATES CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommended adult immunization schedule for ages 19 years or older, United States, 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>.
6. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Pneumococcal Disease: Recommended vaccinations [Internet]. 2019. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1>.
7. DIAO WQ, SHEN N, YU PX, LIU BB, HE B. Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2016; 34 (13): 1496-503.
8. MARUYAMA T, TAGUCHI O, NIEDERMAN MS, MORSER J, KOBAYASHI H, KOBAYASHI T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c1004.
9. MOBERLEY S, HOLDEN J, TATHAM DP, ANDREWS RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013 (1): CD000422.
10. EWALD H, BRIEL M, VUICHARD D, KREUTLE V, ZHYDKOV A, GLOY V. The clinical effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113 (9): 139-46.
11. FALKENHORST G, REMSCHMIDT C, HARDER T, HUMMERS-PRADIER E, WICHMANN O, BOGDAN C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12 (1): e0169368.

12. HUSS A, SCOTT P, STUCK AE, TROTTER C, EGGER M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180 (1): 48-58.
13. LUCERO MG, DULALIA VE, PARRENO RN, LIM-QUIANZON DM, NOHYNEK H, MAKELA H, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age. *Cochrane Database of Syst Rev* 2004; (4): CD004977.
14. JACKSON LA, GURTMAN A, VAN CLEEFF M, JANSEN KU, JAYAWARDENE D, DEVLIN C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. *Vaccine* 2013; 31 (35): 3577-84.
15. CALVO M, INOSTROZA J, BASTÍAS M, DABANCH J, CERDA J, GONZÁLEZ C, et al. CAVEI recommendation for pneumococcal vaccine use in adults. *Rev Chilena Infectol* 2020; 37 (1): 47-50.

Correspondencia a:

Dr. Francisco Arancibia Hernández
 José M Infante 717, Providencia, Santiago, Chile.
 Email: fearancibia@gmail.com