



practices to prevent PNEUMOCOCCAL DISEASES IN ADULT PATIENTS

WORKING GROUP

Análisis Crítico de Publicaciones Relacionadas
con la Enfermedad Neumococcica en Adultos

Año 1 Nro 1 - Julio 2011
ISSN: 1853-6921

Analista Crítico: Raúl E. Isturiz MD, FACP
Centro Médico de Caracas, Venezuela

Experto Invitado

Artículo Original: De Quadros CA¹. **From global to regional: The importance of pneumococcal diseases in Latin America.** Vaccine. 2009;27 Suppl 3:C29-32.

¹Albert B. Sabin Vaccine Institute, Washington, DC. USA.

Objetivo:

Documentar la importancia de la carga de la enfermedad neumocócica en países de América Latina y el Caribe en términos de morbilidad, mortalidad, discapacidad y costos para extrapolar los potenciales beneficios directos e indirectos de una efectiva utilización de las vacunas contra en *Streptococcus pneumoniae* en la región.

Selección de Estudios:

Sin restricción de edad o idioma, se analizaron los textos completos de 143 estudios publicados en revistas que los seleccionan en base a revisión crítica de expertos (peer-review) de seis bases de datos y un total de 5998 referencias. Los términos clave fueron, en Inglés, los relevantes a la enfermedad neumocócica invasiva, e incluyeron neumonía, meningitis, bacteriemia, otitis media aguda más *S. pneumoniae*, más América Latina y el Caribe.

Resultados:

Consistente con otro estudio restringido a adultos, la data sobre incidencia es incompleta pero suficiente. La data disponible permite concluir que *S. pneumoniae* causa una muy importante morbimortalidad en la región. Aproximadamente 1,6 millones de niños menores de 5 años padecen anualmente de neumonía neumocócica y sus secuelas que incluyen discapacidad temporal y permanente. El autor calcula que en América Latina dos niños mueren cada hora como consecuencia

de la enfermedad invasiva por neumococo y que al menos una muerte por hora pudiera ser evitada mediante la vacunación. La incidencia e importancia social de la neumonía, la meningitis, la otitis media y la bacteriemia son altas en la región estudiada.

Análisis Crítico:

Utilizando la extrapolación, la data presentada es consistente con otros esfuerzos recientes y consecuentemente muy útil. Considerando las variabilidades regionales en incidencia, e incluyendo la de serotipos, tanto causantes de enfermedad como presentes en las vacunas disponibles y futuras, la enfermedad neumocócica constituye la primera causa de morbimortalidad prevenible por vacunas en la región. La vacunación debe adicionalmente mejorar la situación de creciente resistencia del *S. pneumoniae* a los antibióticos y especialmente a los más costo-efectivos para una enorme población que vive con carencias financieras.

Aplicabilidad en la Práctica Clínica:

Si bien, para la Organización Mundial de la Salud la vacunación antineumocócica de los países de la América Latina debe tener una de las más altas prioridades, las coberturas de la gran población dependen de decisiones de organismos oficiales los cuales son heterogéneos en su diligencia y efectividad, y actúan con criterios no estrictamente médicos incluyendo los políticos y económicos.

El aprendizaje derivado de a) el estudio de otras

Consejo Editor y Revisor

Dr. Daniel Curcio
Dr. Carlos Luna
Dr. Norberto Giglio
Miembros del PDA Working Group

ISSN: 1853-6921

Editado por :
Infectología Institucional S.R.L.
Santo Tomé 5329 4/22
(1408) Buenos Aires - Argentina
Tel: (005411) 4567-4426



sociedades más desarrolladas que América Latina, esencialmente probatorio de que la vacunación contra el *S. pneumoniae* produce beneficios directos (en los vacunados) e indirectos (por inmunidad de rebaño) en sus habitantes, y b) artículos como el analizado, fuertemente sugieren que la práctica clínica de América Latina debe incluir la vacunación

del mayor número de personas en el menor tiempo posible. Esto puede lograrse de inmediato en la práctica clínica habitual y debe ser usado como estímulo a las autoridades sanitarias de nuestros países.

Conflictos de Intereses: El autor no declara conflictos de intereses.

Analista Crítico: Carlos Luna MD
Miembro del PDA Working Group

Artículo Original: Calboa E.,⁽¹⁾ and Garau J.⁽²⁾. **Factors affecting the development of systemic inflammatory response syndrome in pneumococcal infections.** *Current Opinion in Infectious Diseases* 2011,24:241–247. (2) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Mútua de Terrassa, Terrassa, y (1) Universidad Internacional de Catalunya, Barcelona, España

Resumen Estructurado

Objetivo de esta revisión: *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo responsable de morbilidad y mortalidad significativas alrededor del mundo. Una mejor comprensión de la respuesta inflamatoria generada por la interacción de este organismo con el huésped puede ayudar a mejorar el tratamiento de los pacientes con enfermedad neumocócica.

Descubrimientos recientes: Por el lado de la bacteria, estudios recientes han identificado factores de virulencia tales como polisacáridos capsulares, proteína de superficie, pili y neumolisina, entre otros, que son capaces de iniciar una compleja red inflamatoria. Un desbalance en esta red precipitará una respuesta específica que pone en marcha al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Algunos de estos factores de virulencia podrían ser usados como antígenos para la elaboración de vacunas con un espectro más amplio del habitualmente usado. Por el lado del huésped, se han reconocido muchos polimorfismos de nucleótidos simples en genes controlando la respuesta inmune asociados con presentaciones clínicas definidas. Finalmente, algunos antibióticos o terapias adjuntas han sido evaluados recientemente como por ejemplo agentes inmunomoduladores.

Sumario: El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es el resultado de una activación anormal de la red inflamatoria gatillada por *S. pneumoniae*. Factores de virulencia del neumococo, comorbilidades del huésped, condiciones genéticas y la actividad concomitante de antibióticos y tratamientos adyuvantes, modulan la magnitud de esta respuesta.

Conflicto de Intereses: no declarado.

Análisis Crítico

El *S. pneumoniae* invasor es reconocido por el sistema inmune, se activa el mecanismo de las vías de señalización intracelular, mediadoras de la transcripción nuclear de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa y otras moléculas en un proceso que requiere una respuesta antiinflamatoria balanceada. Austrian y Gold [1] en 1964 llamaron la atención acerca de que en pacientes con bacteriemia por neumococo el tratamiento antibiótico no reducía la mortalidad durante los primeros días, posiblemente debido a la capacidad del neumococo de disparar una respuesta inflamatoria inapropiada independiente de la infección que lleva a falla multiorgánica y muerte. Diversos mecanismos del huésped, como la fagocitosis, la muerte intracelular y la activación de las citoquinas sirven para que el paciente inicie y sostenga la actividad inmune adaptativa. Si esta respuesta se desbalancea, suele presentarse una respuesta que genera el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Durante la década pasada uno de los condicionantes de la presencia de enfermedad invasiva ha sido la predisposición genética, un gran número de polimorfismos se han asociado a una respuesta anormal frente a la infección neumocócica [2].

Existen claras evidencias de que además del efecto antibacteriano directo, muchos antibióticos son ejercen efectos inmunomoduladores que actúan acelerando o desregulando a las citoquinas [3,4].

Entre los factores del patógeno sobresalen los distintos serotipos de polisacáridos capsulares que han sido descritos, que difieren en su capacidad de disparar la respuesta inflamatoria. Estudios clínicos

han demostrado una asociación entre los distintos serotipos y manifestaciones clínicas y mortalidad. La mortalidad ha sido considerada como un sustituto de respuesta inflamatoria sistémica.

Neumolisina: uniformemente presente, esta toxina tiol-dependiente ha sido reconocida como un importante contribuyente a la virulencia del neumococo. Localizada en el citoplasma, segregada por autólisis tiene acciones citotóxica e inhibitorias sobre los tejidos del huésped y el sistema inmune, en la activación del complemento y de citoquinas.

Pili: reconocidos recientemente e implicados en la virulencia, su presencia se correlaciona más con el genotipo que el serotipo.

Carga bacteriana: en pacientes con neumonía, una alta carga genómica de *S. pneumoniae* (por PCR en tiempo-real) se asoció shock séptico, ventilación mecánica y muerte [5].

Resistencia a penicilina: las cepas causantes de bacteriemia son más sensibles, sugiriendo que la resistencia está ligada a menor virulencia.

Factores del huésped: variabilidad genética, comorbilidades y presentación clínica pueden impactar en la adecuación de la respuesta inmune permitiendo la evasión de la inmunidad innata y adquirida por parte de *S. pneumoniae*. La edad influye reduciendo el nivel de citoquinas y prolongando la actividad inflamatoria. Algunas comorbilidades modifican la respuesta inflamatoria, como ocurre en la EPOC que muestra menor tasa de bacteriemias y complicaciones. Polimorfismos en genes que codifican a citoquinas pro- y anti-inflamatorias se

han asociado tanto con protección en contra de infección diseminada o con mayor riesgo de shock y muerte en neumonía [6].

Terapia antibiótica y adyuvante: comparando con beta-lactámicos las fluoroquinolonas han mostrado un menor tiempo para adquirir la estabilidad clínica y más bajos niveles de TNF-alfa e IL-6. El impacto del uso de corticoides en enfermedad invasiva, incluyendo meningitis es fuente de controversias aún no resueltas.

Referencias:

1. Austrian R, Gold J. *Pneumococcal bacteraemia with especial reference to bacteraemic pneumococcal pneumonia. Ann Intern Med* 1964; 60:759–776.
2. Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg SG, et al. *Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and metaanalysis. Lancet Infect Dis* 2009; 9:31–44.
3. Labro MT. *Interference of antibacterial agents with phagocyte functions: immunomodulation or 'immuno-fairy' tales? Clin Microbiol Rev* 2000; 3:615–650.
4. Dalhoff A, Shalit I. *Immunomodulatory effect of quinolones. Lancet Infect Dis* 2003; 3:359–371.
5. Rello J, Lisboa T, Lujan M, et al. *Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load. Chest* 2009; 136:832–840.
6. Waterer G, Quasney MW, Cantor R, Wunderink RC. *Septic shock and respiratory failure in community acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1599–1602.

Analista Crítico: Norberto Giglio MD
Miembro del PDA Working Group

Artículo Original: Romley JA, Jena AB, and Goldman DP. **Hospital spending and inpatient mortality: evidence from California: an observational study.** *Ann Intern Med.* 2011; 154:160-7.

Leonard D. Schaeffer Center for Health Policy and Economics, University of Southern California

Objetivo de la revisión:

El gasto en salud continua siendo tema de debate y uno de los elementos más discutidos en los últimos años en Estados Unidos tiene que ver con la relación entre calidad de atención médica, costos y puntos de valoración clínica (outcomes) en térmi-

nos de mejoría o empeoramiento de una condición de salud.

En este trabajo los autores se proponen establecer asociación entre gasto elevado en salud y disminución de la mortalidad

Marco referencial:

Estudios publicados en los últimos años plantean de acuerdo a sus resultados, que algunas regiones de Estados Unidos tienen un elevado gasto en salud y similares resultados en términos de mejoría clínica que aquellas regiones que gastan menos dinero 1-2

De todas formas como sostienen en su introducción los autores del trabajo revisado el análisis por región permite obtener una fotografía general pero no detalles precisos de cuál es la implicancia de los costos y resultados en salud asociados a patologías y nivel de complejidad de atención.

Dos estudios son referenciados en la introducción para reforzar la hipótesis de trabajo. El primero desarrollado en California en 6 hospitales escuela donde los pacientes tratados con insuficiencia cardiaca congestiva tuvieron menor mortalidad cuando los costos en salud fueron elevados.³ El segundo desarrollado en un hospital de agudos de Pennsylvania donde la utilización de recursos en salud elevada en términos de acceso de pacientes a terapia intensiva permitió evidenciar una tasa de mortalidad post admisión más baja ⁴

Metodología empleada:

El estudio analiza los gastos hospitalarios en pacientes hospitalizados y su asociación con mortalidad en 208 hospitales de California en los periodos 1999-2004 y 2004-2008

6 condiciones médicas fueron seleccionadas para la valoración. Infarto Agudo de Miocardio, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Accidente Cerebrovascular, Hemorragia Digestiva, Fractura de Cadera y Neumonía

El diseño es un estudio retrospectivo de cohorte mediante el cual los autores a través de revisión de historias clínicas y datos de costos hospitalarios establecieron como factor de riesgo o protección el gasto en salud asociado a mortalidad

Para el análisis estadístico se aplicó un modelo de regresión logística donde la mortalidad está asociada factores propios de la enfermedad, gastos en salud, factores de los pacientes y condiciones propias de cada hospital.

Para el cálculo de gastos y condiciones propias del hospital los autores categorizaron a las instituciones por regiones e acuerdo al nivel de complejidad y gasto en salud (quintile)

A los fines del tratamiento de la incertidumbre se realizó además un análisis de sensibilidad que permitiera ajustar los resultados a diferencias geográficas en el tipo de práctica médica que pudieran afectar los resultados de mortalidad

Resultados:

Un total de 2.680.884 pacientes cumplían los criterios de inclusión para el estudio, y fueron excluidos 108 por falta de codificación diagnóstica y 55414 por

infranotificación, 10.429 por falta de datos de costos y 69.581 por otras causas

Finalmente un total de 2.545.352 fueron incluidos en el análisis

La causa más frecuente de hospitalización de la muestra seleccionada fue la neumonía con 345449 casos, y la menos frecuente la fractura de cadera con 98208 casos

La mortalidad más elevada se asoció a Accidente Cerebrovascular, 11.71%, Infarto Agudo de Miocardio 10.25% y Neumonía 7.91 %

En términos de costos en el análisis estratificado por nivel regional de gasto hospitalario y patología; para los hospitales con menor gasto los costos variaron entre 4555 us\$ para accidente cerebrovascular, 4858 us\$ para hemorragia digestiva, 5090 us\$ para insuficiencia cardíaca, 5168 us\$ para infarto agudo de miocardio 5556 us\$ para neumonía y 7982 us\$ para fractura de cadera

Para los hospitales con mayor gasto los costos variaron entre 13.945 us\$ para accidente cerebrovascular 21762 us\$ para hemorragia digestiva, 18984 us\$ para insuficiencia cardíaca, 21072 us\$ para infarto agudo de miocardio 20789 us\$ para neumonía y 28546 us\$ para fractura de cadera

Tanto para el periodo 1999-2003 como 2004-2008 el riesgo entre gasto en salud y mortalidad tuvo asociación inversa para las 6 condiciones médicas fundamentalmente cuando se compararon hospitales de mayor y menor gasto

Para el periodo 1999-2003 el odds ratio entre los hospitales de mayor gasto en relación a los de menor gasto mostró mayor fuerza de asociación con disminución de mortalidad para accidente cerebrovascular 0.693 (0.555-0.831) y neumonías 0.729 (0.619-0.840)

Para el periodo 2004-2008 el odds ratio entre los hospitales de mayor gasto en relación a los de menor gasto mostró mayor fuerza de asociación con disminución de mortalidad para neumonías 0.729 (0.624-0.834) e infarto agudo de miocardio 0.741 (0.590-0.891)

Análisis crítico:

Sin duda el trabajo permite tener una nueva mirada en relación a una de las variables que condicionan un mejor resultado en salud y demuestran que los costos en una región de Estados Unidos para pacientes internados con determinadas patologías agudas se asocian a disminución de la mortalidad.

El modelo de cohorte retrospectiva es el correcto para dar respuesta al interrogante planteado por los autores y como bien ellos lo señalan puede presentar algunos sesgos y establece asociación y no causalidad.

La validez externa de los resultados en términos de

aplicabilidad del trabajo en otros lugares puede ser cuestionable pero pueden dar una aproximación de morbilidad en nuestro medio así como de costos en términos relativos entre una patología y otra. Algunos interrogantes que deberán explorarse con mayor precisión tienen que ver con cuáles son los recursos en salud que ocasionan los mayores costos para las patologías estudiadas y cuáles son las implicancias directas en los resultados de mortalidad.

Finalmente los autores resaltan la importancia de otras estrategias de prevención fundamentalmente que podrían ser costo efectivas.

Referencias:

1. Wennberg J, Cooper M. *The Dartmouth Atlas of Health Care*. Chicago:

American Hospital Publishing; 1996:15-20.

2. Fisher ES, Wennberg DE, Stukel TA, Gottlieb DJ, Lucas FL, Pinder EL.

The implications of regional variations in Medicare spending. Part 1: the content, quality, and accessibility of care. Ann Intern Med. 2003;138:273-87.

3. Ong MK, Mangione CM, Romano PS, Zhou Q, Auerbach AD, Chun A,

et al. *Looking forward, looking back: assessing variations in hospital resource use and outcomes for elderly patients with heart failure. Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2:548-57.

4. Barnato AE, Chang CC, Farrell MH, Lave JR, Roberts MS, Angus DC. *Is survival better at hospitals with higher "end-of-life" treatment intensity? Med Care.* 2010;48:125-32.

Analista Crítico: Daniel Curcio MD
Miembro del PDA Working Group

Artículo Original: Paul Krueger¹, Oona St Amant² and Mark Loeb^{3,4,5}. **Predictors of pneumococcal vaccination among older adults with pneumonia: findings from the Community Acquired Pneumonia Impact Study BMC Geriatrics 2010, 10:44.**

<http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/44>

¹Department of Family and Community Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, ²Arthur Labatt Family School of Nursing, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada, ³Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada, ⁴Departments of Pathology and Molecular Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada and ⁵Michael DeGroote Institute for Infectious Diseases, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Resumen:

Objetivo del estudio:

Identificar los predictores asociados con la vacunación anti-neumocócica en pacientes añosos (≥ 65 años) con diagnóstico clínico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

Marco teórico y racional del estudio:

- NAC es una de las principales causas de hospitalización y muerte, particularmente en pacientes añosos.
- La tasa de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) se incrementa desde el 20% (en personas ≥ 65 años) hasta el 40% (en personas ≥ 85 años).
- Factores de riesgo de alta prevalencia en pacientes añosos (ej. enfermedad cardiovascular) incrementan significativamente el riesgo de NAC.
- La vacuna anti-neumocócica polisacárida 23-valente (PPV-23) ha demostrado ser efectiva (80%) en la prevención de ENI en pacientes inmunocompetentes; sin embargo,

los datos sobre su eficacia en la prevención de NAC son controvertidos.

- A pesar de las estrictas recomendaciones; la tasa de vacunación con PPV-23 entre pacientes añosos continúan siendo bajas en la mayoría de los estudios publicados (<50%).

Resultados principales:

Mediante una encuesta telefónica realizada a 185 pacientes ≥ 65 años dentro de las 4 semanas posteriores a su diagnóstico de NAC; pudo determinarse utilizando análisis multivariado 7 variables predictoras de vacunación con PPV-23, sobre 58 inicialmente valoradas.

- haber recibido la vacuna anti-influenza en el último año (OR 14.5, 95% CI 4.27 to 49.0).
- tener al menos un contacto semanal con un amigo (OR 3.97, 95% CI 1.71 to 9.24).
- tener al menos una co-morbilidad que amerite la vacunación (OR 3.64, 95% CI

- 1.60 to 8.28).
- edad ≥ 70 años (OR 2.56, 95% CI 1.21 to 5.40)
- tener problemas de salud que limitan la posibilidad de actividad física (OR 5.37, 95% CI 1.49 to 19.3).
- no tener dolores corporales intensos (OR 2.90, 95% CI 1.25 to 6.73).
- practicar una actividad religiosa y/o espiritual (OR 3.47, 95% CI 1.03 to 11.67).

Conclusión:

Un amplio rango de factores; incluyendo características demográficas, presencia de co-morbilidades, calidad y estilo de vida y grado de soporte social; se han asociado significativamente al status de vacunación anti-neumocócica en pacientes añosos con diagnóstico clínico de NAC.

Conflicto de Intereses: ninguno.

Análisis Crítico:

Los autores reportaron la asociación de 7 variables principales y la vacunación anti-neumocócicas en pacientes ≥ 65 años.

La recepción simultánea de PPV-23 y vacuna anti-influenza ha sido reportada como escasa por diversos autores (1,2,3); lo cual refuerza la idea que la participación de este grupo etario en la campañas antigripales anuales constituyen una excelente oportunidad para incrementar la adherencia a la vacunación antineumocócica que debe ser aprovechada.

Las razones por las cuales la administración de ambas vacunas no se realiza en forma proporcional en esta población vulnerable debería ser objeto de análisis por parte de las autoridades que implementan las campañas.

El contacto del paciente con pares; los cuales pueden haber padecido NAC y/o padecer las mismas co-morbilidades es otra de las variables que incrementan la tasa de vacunación anti-neumocócica.

Nowalk y col. han demostrado en pacientes añosos que; la opinión positiva respecto de la vacuna de amigos/familiares aumentó la tasa de vacunación anti-neumocócica y antigripal (4).

Una posible explicación respecto de las mayores tasas de vacunación en pacientes ≥ 70 años con co-morbilidades es el acceso más frecuente de este grupo poblacional a las instituciones sanitarias y por ende a al consejo médico respecto de las indicaciones y beneficios de la vacuna. En este sentido Stehr-Green y col. han demostrado que el mejor predictor de vacunación antigripal fue haber tenido un chequeo médico dentro del último año (5).

La relación significativamente positiva entre vacunación anti-neumocócica y la ausencia de dolores corporales intensos y la actividad religiosa y/o espiritual son datos no reportados en la literatura previamente y que merecen ser estudiados más exhaustivamente

Finalmente, respecto del método empleado (encuesta telefónica); diversos autores han sugerido que la sensibilidad del auto-reporte del estado relacionado con vacunación anti-neumocócica es aceptable. Bayas y col. han estudiado la validez del auto-reporte de vacunación anti-neumocócica en comparación con la información de los registros médicos. La sensibilidad global de auto-reporte fue 0.74 y la especificidad 0.95. El valor predictivo positivo fue 0.92, el valor predictivo 0.84 y la concordancia 87 (6).

En síntesis, y de acuerdo al riesgo elevado de ENI en esta población y la evidencia a favor del efecto protector de la PPV-23; los hallazgos de este estudio son útiles para identificar factores que necesariamente deben ser tenidos en cuenta con el fin de incrementar la adherencia de aumentar las tasas de vacunación anti-neumocócica en el grupo de pacientes ≥ 65 años.

Referencias:

- 1-Shroufi A, Copping J, Vivancos R. et al. Influenza and pneumococcal vaccine uptake among nursing home residents in Nottingham, England: a postal questionnaire survey. *BMC Geriatr.* 2008;8:11.
- 2-Kyaw MH, Wayne B, Holmes EM. et al. Influenza and pneumococcal vaccination in Scottish nursing homes: coverage, policies and reasons for receipt and non-receipt of vaccine. *Vaccine.* 2002;20:2516-22.
- 3-Gavazzi G, Wazieres B, Lejeune B. et al. Influenza and pneumococcal vaccine coverages in geriatric health care settings in france. *Gerontology.* 2007;53:382-7.
- 4-Nowalk MP, Zimmerman RK, Tabbarah M. et al. Determinants of adult vaccination at inner-city health centers: a descriptive study. *BMC Fam Pract.* 2006;10;7:2.
- 5-Stehr-Green PA, Sprauer MA, Williams WW et al. Predictors of vaccination behavior among persons ages 65 years and older. *Am J Public Health.* 1990;80:1127-9.
- 6-Bayas JM, Izquierdo C, Ruiz L. et al. Validity of self-reported pneumococcal vaccination status in the elderly in Spain. *Vaccine.* 2009;27:4560-4.