



## Editorial

## Neumonía adquirida en la comunidad, el futuro en el presente: complicaciones cardiovasculares y vacunas conjugadas

## The Future Is Now in Community-Acquired Pneumonia: Cardiovascular Complications and Conjugate Vaccines

Javier Aspa

Servicio de Neumología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

Recientemente la ERS/ESCMID<sup>1</sup> y la SEPAR<sup>2</sup> han publicado sendos documentos de actualización sobre el manejo de las infecciones en el tracto respiratorio inferior y de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Dos temas de gran importancia clínica, quizá no suficientemente contemplados, y que pueden modificar nuestra actuación en el futuro merecen un comentario.

Desde 1993, diferentes autores han publicado un exceso en la mortalidad esperada tras el seguimiento a largo plazo de pacientes hospitalizados por NAC. La importancia de definir las causas y planificar actuaciones clínicas que modifiquen esta tendencia ha sido subrayada por diversos autores<sup>3</sup>. A modo de ejemplo reciente, Bordon et al.<sup>4</sup> confirman que existe una disminución de la supervivencia a largo plazo de los pacientes ingresados por NAC tras ajustar por edad y comorbilidad con los controles. Hasta el momento quizá lo más relevante de lo publicado sea que en el seguimiento de pacientes entre 41 y 80 años de edad, sin comorbilidades significativas, se aprecia una tendencia a mortalidad superior a la esperada<sup>5</sup>, y que dicha tendencia está relacionada con la escala de riesgo Pneumonia Severity Index<sup>6</sup>.

Las causas de este exceso de mortalidad no están suficientemente aclaradas, aunque podemos intentar relacionar diferentes observaciones. Es conocido que se producen importantes complicaciones cardíacas en una gran proporción de pacientes con NAC<sup>7</sup>. Así, Perry et al.<sup>8</sup> han publicado recientemente, refiriéndose a una población muy amplia (50.119 sujetos), que un número significativo de pacientes seguidos durante 90 días tras un ingreso por NAC presentan un evento cardiovascular, fundamentalmente durante el episodio de hospitalización, con una tasa del 1,5% para IAM, del 10,2% para fallo cardíaco congestivo, del 9,5% para arritmia, del 0,8% en angina inestable y del 0,2% en ictus. De igual modo, Jasti et al.<sup>9</sup> refieren que la mayoría de episodios de reingreso, tras un episodio de NAC, son resultado de una enfermedad cardiopulmonar o neurológica subyacente. Corrales-Medina et al.<sup>10</sup> describen la asociación entre neumonía bacteriana aguda y síndromes agudos coronarios, y se ha descrito la relación entre trastornos de la coagulación y NAC<sup>11</sup>.

Es conocido<sup>12,13</sup> que una inflamación persistente en el momento del alta de pacientes con NAC, definida por niveles circulantes elevados de IL-6 e IL-10, se asocia con un aumento de la mortalidad post-NAC. De forma muy interesante, Kruger et al.<sup>14</sup> describen que biomarcadores cardiovasculares, como el proatrial natriuretic peptide, la proarginin-vasopresin (copeptin), la proendothelin-1 y la proadrenomedullin (pro-ADM), son buenos predictores tanto a largo como a corto plazo del pronóstico en la NAC. Pro-ADM es el biomarcador con mejor comportamiento en este estudio. También se ha aportado<sup>15</sup> que la mild-regional-Pro-ADM es un excelente marcador de mortalidad a corto y a largo plazo en NAC, con independencia de su etiología.

Hasta el momento se sabe que los pacientes ingresados por NAC presentan una mortalidad a largo plazo mayor de la esperada, que los pacientes con NAC presentan frecuentes complicaciones cardiovasculares graves y que diversos marcadores biológicos relacionados con la inflamación y con la patología vascular están elevados en los pacientes con NAC con peor pronóstico a largo plazo. La tentación de ligar todos estos hechos comprobados es difícil de soslayar; no obstante, se precisa una cierta cautela a la hora de establecer correlaciones y atribuirles un origen causal. Estas reflexiones se suman a otras ya referidas que demandan una mayor investigación en este campo.

En octubre de 2011, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó el uso de la vacuna conjugada 13-valente, Prevenar13<sup>®</sup> (PCV13), en la inmunización activa para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en adultos de 50 años de edad o mayores. En diciembre de 2011, la Food and Drug Organization (FDA) aprobó su uso en la prevención de la neumonía y la enfermedad invasiva causada por los serotipos de *S. pneumoniae* contenidos en esta vacuna (1, 3, 4, 5, 6A, B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) en personas de 50 años o mayores. Los clínicos disponemos ahora de una vacuna polisacárida 23-valente (PPV23) y de una vacuna conjugada 13 valente (PCV13) para su uso en adultos; por tanto, se hace necesaria una actualización sobre las evidencias disponibles publicadas para repositionar estas vacunas en nuestro arsenal terapéutico, sabiendo de antemano que todavía no disponemos de toda la información.

Correo electrónico: [jasp@separ.es](mailto:jasp@separ.es)

No es fácil analizar todas las publicaciones sobre la eficacia de una vacuna para establecer una conclusión firme. En el caso del neumococo, podemos hablar de prevención de muerte, de neumonía, de neumonía neumocócica, de bacteriemia, de prevención de la ENI, y no debemos olvidar hechos como las tasas de cobertura vacunal en la población, el conocimiento de si la vacuna está o no en el calendario, o la posible influencia en la inmunidad de grupo, concepto que luego comentaremos. Es comúnmente aceptado que la PPV23 previene la ENI en personas adultas<sup>1</sup>. En el clásico artículo de Jackson et al.<sup>16</sup>, los autores ofrecen datos sobre la efectividad de la PPV23 en la prevención de la bacteriemia, y sugieren que son necesarias estrategias alternativas para prevenir la neumonía no bacteriémica. En una revisión actual de la literatura<sup>17</sup> se confirma que esta vacuna no parece ser efectiva en la prevención de la neumonía. Recientemente, Johnstone et al.<sup>18</sup>, en un trabajo diseñado con el fin de analizar la eficacia de la vacuna PPV23, informan, tras 5 años de seguimiento, que un tercio de los pacientes dados de alta tras un episodio de NAC murieron o fueron de nuevo hospitalizados por una infección vacunalmente prevenible. Datos recientes en Estados Unidos y en España<sup>19,20</sup> nos recuerdan que la carga de enfermedad neumocócica sigue siendo muy importante, sobre todo en personas de edad, a pesar de las estrategias vacunales seguidas hasta la actualidad.

Conocemos importantes datos del comportamiento de las vacunas conjugadas en la población infantil, en los que las vacunas polisacáridas no son inmunógenas. La vacuna conjugada 7 valente (Prevenar 7<sup>®</sup>), tras su introducción en Estados Unidos, se comercializó en Europa en 2001 y entró en calendario sistemático de la Comunidad de Madrid en noviembre de 2006. En el caso de la 10 valente (Synflorix<sup>®</sup>), se aprobó su comercialización en Europa en marzo de 2009 y se comercializó en España a partir del 1 de agosto de 2009. La vacuna conjugada 13 valente (Prevenar13<sup>®</sup>) está aprobada comercialmente en Europa desde diciembre de 2009 y se administra en España desde junio de 2010, estando actualmente incluida en los calendarios vacunales para la población infantil de las comunidades autónomas de Madrid y Galicia. La introducción de la vacuna 7 valente en la población pediátrica demostró una disminución neta en el número de casos de ENI, especialmente de los casos producidos por serotipos incluidos en la vacuna. Sin embargo, un tiempo después se empezó a comprobar un incremento de ENI debida a serotipos no vacunales, sobre todo serotipos 1, 5, 19A y 7F. Estos serotipos están incluidos en la vacuna 13 valente, por lo que se espera un efecto claramente protector tras su introducción<sup>21,22</sup>. La vacuna conjugada 7 valente ha demostrado asimismo su eficacia para prevenir la ENI en adultos infectados por el VIH<sup>23</sup>.

Se conoce como inmunidad de grupo, o de rebaño, a la protección que ejercen los individuos inmunes sobre los susceptibles al dificultar la transmisión de la infección. Tras la inmunización con vacuna conjugada en niños, se ha comprobado un descenso muy importante de enfermedad neumocócica por serotipos vacunales en todas las edades, incluyendo pacientes no vacunados<sup>24,25</sup>. Este hecho está influyendo en la valoración, favorable a la conjugada, de los estudios coste-efectividad que comparan PPV23 y PCV13<sup>26</sup>.

Las vacunas antineumocócicas conjugadas han demostrado satisfactoriamente su eficacia en niños y en poblaciones especiales en adultos, han probado una elevada inmunogenicidad y son responsables, a través de la inmunidad de grupo, de un cambio en la ecología de la enfermedad neumocócica. Tras su aprobación para su administración en adultos por la EMA y la FDA y conociendo que quedan aún problemas logísticos por resolver, van a ocupar un lugar importante en nuestro arsenal preventivo.

## Bibliografía

- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17 Suppl. 6:E11-59.
- Menendez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodriguez de Castro F. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2011;46:543-58.
- Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. Management of community-acquired pneumonia in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:157-64.
- Bordon J, Wiemken T, Peyrani P, Paz ML, Gnoni M, Cabral P, et al. Decrease in long-term survival for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2010;138:279-83.
- Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Medium-term survival after hospitalization with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:910-4.
- Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR, Jin Y, Marrie TJ. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:329-34.
- Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, Chirinos JA, Doucette S, Cameron DW, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med.* 2011;8:e1001048.
- Perry TW, Pugh MJ, Waterer GW, Nakashima B, Orihuela CJ, Copeland LA, et al. Incidence of cardiovascular events after hospital admission for pneumonia. *Am J Med.* 2011;124:244-51.
- Jasti H, Mortensen EM, Obrosky DS, Kapoor WN, Fine MJ. Causes and risk factors for rehospitalization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;46:550-6.
- Corrales-Medina VF, Serpa J, Rueda AM, Giordano TP, Bozkurt B, Madjid M, et al. Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes. *Medicine (Baltimore).* 2009;88:154-9.
- Milbrandt EB, Reade MC, Lee M, Shook SL, Angus DC, Kong L, et al. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia. *Mol Med.* 2009;15:438-45.
- Martinez R, Menendez R, Reyes S, Polverino E, Cilloniz C, Martinez A, et al. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;37:393-9.
- Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1242-7.
- Kruger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttrop N, Welte T. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1426-34.
- Bello S, Lasierra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of etiology. *Eur Respir J.* 2011 Nov 10 [Epub ahead of print] PMID: 22075489.
- Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1747-55.
- Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180:48-58.
- Johnstone J, Eurich DT, Minhas JK, Marrie TJ, Majumdar SR. Impact of the pneumococcal vaccine on long-term morbidity and mortality of adults at high risk for pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51:15-22.
- Weycker D, Strutton D, Edelsberg J, Sato R, Jackson LA. Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults. *Vaccine.* 2010;28:4955-60.
- Gil-Prieto R, Garcia-Garcia L, Alvaro-Meca A, Mendez C, Garcia A, De Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine.* 2011;29:412-6.
- Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, Del Castillo F, Hernandez-Sampelayo T, et al. Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18:89-94.
- Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:760-8.
- French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafurirwa G, Longwe H, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2010;362:812-22.
- Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis.* 2007;196:1346-54.
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201:32-41.
- Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Nuorti JP, Zimmerman RK. Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA.* 2012;307:804-12.