



WORKING GROUP

Análisis Crítico de Publicaciones Relacionadas
con la Enfermedad Neumococcica en Adultos

Año 1 Nro 9 - Agosto 2013
ISSN: 1853-6921

Autores: *Javier Moya y Daniel Curcio*

Puntos de Vista

Enfermedad Neumocócica en Personas Adultas: Foco en el Especialista en Medicina Interna

GENERALIDADES.

Marco epidemiológico general

Streptococcus pneumoniae es un dipococo Gram-positivo responsable de enfermedades no invasivas (mucosas) tales como sinusitis, otitis media y neumonía adquirida en la comunidad (NAC); así como de enfermedades neumocócicas invasivas (ENI) incluyendo meningitis, bacteriemia primaria (ej. endocarditis), NAC bacteriémica, artritis y empiema (1).

En el caso específico de la NAC, continúa siendo una de las infecciones más serias que afecta a pacientes ambulatorios y se asocia a una significativa morbilidad y mortalidad (2,3) especialmente niños menores, adultos mayores de 65 años y personas con alteración de su sistema inmune. Como resultado del deterioro gradual del sistema inmunológico (*inmunosenescencia*), la presencia de co-morbilidades y factores de riesgo, esta población es más susceptible que las personas más jóvenes a distintas enfermedades infecciosas (incluyendo la NAC), lo que resulta en cifras mayores de mortalidad que en adultos jóvenes. En los EEUU, la NAC es la sexta causa de muerte

y se estima que el número aproximado de casos anuales es de 5,6 millones, requiriendo hospitalización al menos 1 millón de ellos(3, 4).

En la mayoría de las regiones, *S. pneumoniae* aparece en los dos tercios de los casos de NAC en los cuales se aisló un agente etiológico (5-9). Probablemente, uno de los ejemplos más ilustrativos de los patógenos asociados con NAC es un meta-análisis publicado por Fine y cols. (10). En este estudio se analizaron 7079 adultos de EE.UU. y Europa que sufrieron NAC en quienes se identificó un agente etiológico. En general, *S. pneumoniae* fue el patógeno aislado más frecuentemente en la mayoría de los estudios (65%), seguido por *H. influenzae* y *M. catarrhalis* (2%). En Latinoamérica la prevalencia de *S. pneumoniae* como agente etiológico de NAC varía entre 24-40 % de acuerdo a las distintas series (11-13).

Carga de enfermedad neumocócica

El aumento de la esperanza de vida en la mayoría de los países en Latinoamérica se ha traducido en el crecimiento de la población ≥ 50 años y mayores. Se estima que para el año 2050, las personas ≥ 65 años representa-

Acerca de los Autores

Javier Moya

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Daniel Curcio

Médico Especialista en Infectología y Bacteriología Clínica, Coordinador de Infectología del Hospital Municipal Chivilcoy Buenos Aires, Argentina. e-mail: djcurcio@clinicalrec.com www.clinicalrec.com

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



Tabla 1-Enfermedad Neumocócica: Estratificación de los Grupos de Riesgo

Grupos	Descripción
En riesgo	Enfermedad cardiovascular o respiratoria crónica; síndrome de Down, enfermedad hepática crónica, alcoholismo, tabaquismo, enfermedad neuromuscular, prematurez, asma, y diabetes
- Asma	- leve, moderado, severo
- Diabetes	-insulino-dependiente, no-insulino dependiente
Alto riesgo	Inmunodeficiencia, asplenia anatómica o funcional, implante coclear, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, cáncer, tratamiento con inmunosupresores o terapia radiante.

Modificado de Weycker D, Pelton S, Sheal K, et al. Excess Risk of Pneumococcal Disease in Persons with Asthma or Diabetes. ID Week. Infectious Diseases Society Meeting, (IDSA), 2012.

rán el 22,5% de la población total de la Latinoamérica en comparación con 12,5% observada en 1970.(14)

De acuerdo a estudios poblacionales realizados en Latinoamérica, la incidencia de la NAC en >50 años es aproximadamente 200-300/100,000 personas (15). Esta población no se comporta de manera uniforme, ya que si a la edad le agregamos otros factores de riesgo y co-morbilidades significativamente asociadas (Tabla 1), la carga de la enfermedad aumenta en forma exponencial (16). En forma global, en la región, Argentina reporta 191.000 episodios de NAC por año (17), Chile 170.000 y Brasil 1.920.000, con una tasa de internación de 50 a 55% (18).

En forma más detallada, y de acuerdo al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud, dependiente del Ministerios de Salud de la República Argentina, los casos de NAC (incluyendo todos los grupos etarios) en los últimos años fueron: 2009, 247,711 casos (6.17/1000 hab); 2010, 260,670 casos (6,43/100 hab); y 2011, 240,808 (5,94/1000 hab).(19) Nacinovich y cols. (20) han encuestado a 984.329 personas >65 años. La tasa de incidencia global de hospitalización por NAC durante los 5 meses de Junio a Octubre varió de 86, 124, 103 y 111/10.000 personas en los años 1995, 1996, 1997 y 1998, respectivamente. Esta tasa de hospitalización prácticamente se duplicó en la población que presenta alguna enfermedad concomitante: 155, 256, 209 y 237/10.000 en las 87.606, 93.598, 103.070 y 96.288 personas encuestadas. Lopardo y cols.(21) han publicado una media de incidencia acumulada de NAC en un período de tres años (2008-2010) en tres hospitales de Argentina de 0.937 a 4,78 cada 100 hospitalizaciones. Más allá de estas cifras, es importante destacar que la documentación de enfermedad neumocócica en Latinoamérica esta sub-registrada básicamente debido a la dificultad para poder realizar el aislamiento efectivo del *S.pneumoniae*. Son varios los factores que influyen en el bajo porcentaje de confirmación bacteriológica de enfermedad neumocócica incluyendo la NAC (22): i-falta de toma de muestras microbiológicas previo al inicio del tratamiento antibiótico. En un estudio que

incluyó a 43 unidades de cuidados intensivos de Latinoamérica; Curcio y cols.(23) demostraron que en el 30% de los pacientes no se habían tomado cultivos antes de iniciar el tratamiento empírico; ii-uso previo de antibióticos, lo cual disminuye significativamente el porcentaje de aislamiento de *S.pneumoniae* en las diferentes muestras clínicas; iii- alto porcentaje de obtención de muestras no representativas, principalmente las respiratorias que, en general, están contaminadas con flora de la vía aérea superior; iv-baja sensibilidad de las pruebas normalmente utilizadas especialmente en hospitales de recursos limitados (ej. exámenes directos y cultivos de muestras respiratorias, utilización de hemocultivos, etc.); v-dificultad para diferenciar colonización de infección, sobre todo en aquellos enfermos en los cuales el cuadro clínico no ha sido definido apropiadamente por el médico tratante.(24,25), vi-falta de monitoreo epidemiológico (loco-regional) en pacientes adultos y, vii-metodologías y criterios de inclusión y exclusión no-homogéneos en los estudios de vigilancia. En todo caso, estas limitaciones demuestran que las cifras de carga de enfermedad neumocócica de la región son sólo la “punta del iceberg” del problema real.

Factores de Riesgo. Conceptos generales

La presentación clínica de la NAC es muy variable, desde formas leves que pueden tratarse en el domicilio hasta cuadros de mayor gravedad que requieren hospitalización e incluso a otros de evolución tórpida que necesitan admisión en la unidad de cuidados intensivos. Un dato interesante respecto de los resultados clínicos de los pacientes con NAC es que, a pesar de los avances en la terapéutica antibiótica ocurrido en los últimos años, tanto en términos cuali como cuantitativos, la mortalidad promedio de esta patología no ha variado significativamente desde la década del '50 hasta nuestros días (Gráfico 1); sugiriendo que existen factores inherentes al huésped y al microorganismo que condicionan este tipo de evolución clínica independientemente del tratamiento antimicrobiano. La incidencia de NAC comienza a incrementarse a partir de los 50 años de edad y afecta con mayor frecuencia a individuos con determinados factores de riesgo (ej.: tabaquismo y alcoholismo) y co-

Las cifras de carga de enfermedad neumocócica de la región son sólo la “punta del iceberg” del problema real.

Gráfico 1-Mortalidad en Pacientes Hospitalizados por Enfermedad Neumocócica Invasiva

Poblaciones Mixtas de Pacientes en Diferentes Escenarios y Países



*Tasa de mortalidad a 90 días en unidades de cuidados intensivos vs pacientes de sala gral, con un promedio de dos tasa de 12%

Austrian R, Gold J. *Ann Intern Med.* 1964;60:759-776.
 Fine MJ et al. *JAMA.* 1996;274:134-141.
 Feikin DR et al. *Am J Pub Health.* 2000;90:223-229.
 Restrepo MI et al. *Chest.* 2008;133:610-617.

morbilidades.(ej.: enfermedad cardiovascular y respiratoria crónica, inmunosupresión)(Tabla 1).

Datos poblacionales de EEUU indican que >50% de los casos de ENI en adultos de 18-64 años se producen en personas con enfermedades crónicas que son indicaciones de la vacuna antineumocócica (26,27). Además, las personas con estas condiciones tienen un riesgo 2-8 veces mayor de morir de enfermedad neumocócica invasiva, en comparación con aquellos sin tales condiciones (26). Otros datos de EEUU publicados por Huang y cols. mostraron que más de 400,000 hospitalizaciones por NAC en el año 2004, 60% ocurrieron en pacientes ≥ 65 años.(28) En Brasil, datos del Ministerio de Salud, demostraron que la incidencia de NAC aumenta en forma proporcional a la edad: 50-59 años, 299/100,000 habitantes (hab); 60-69 años, 524/100,000 hab; 70-79 años, 1193/100,000 hab; y en ≥ 80 años 2895/100,000 habitantes (29). En este sentido, Wroe y cols. proyectó mediante la utilización de un modelo simulado un incremento de las hospitalizaciones por NAC anuales del 96% (de 401,000 a 790, 000) en 2040 en relación con 2004. El aumento poblacional del 38% en el mismo período, fundamentalmente de los grupos de mayor edad que experimentan las mayores tasas de enfermedad neumocócica (>50 años) es la base de estas estimaciones (26). En ausencia de intervención, el costo total de la NAC se incrementará por \$ 2.5 mil millones al año, y la demanda de servicios sanitarios especialmente la capacidad de hospitalización, se duplicará en las próximas décadas (26).

Analizando específicamente los factores de riesgo y co-morbilidades; Kyaw y cols. demostraron la incidencia de ENI en adultos (18-64 años) con factores de riesgo y/o co-morbilidades, en relación con pacientes sanos (4). Las tasas de incidencia de ENI (casos/personas) fueron 8.8/100,000 para personas sanas; 51.4/100 000 en los adultos con diabetes (DBT), 62,9/100,000 en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 93,7/100000 en adultos con enfermedad cardíaca crónica y 100/100,000 en personas alcohólicas. El riesgo de ENI en adultos con alteración del sistema inmune, como el HIV/ SIDA; cáncer sólido o hematológico, fueron considerablemente más altas (Gráfico 2), (422,9/100,000;

300/100,000 y 503.1/100,000, respetivamente).(4) Estas cifras determinan en este grupo poblacional un riesgo relativo ajustado de padecer ENI en relación con la población sana, 3.4 veces mayor en personas con diabetes, 5.6 en pacientes EPOC y entre 20 y 50 veces mayor en pacientes con HIV/SIDA o cáncer.(4) En base a estos datos, la presencia o no de estos factores de riesgo y condiciones co-mórbidas permiten clasificar a las personas en individuos “en riesgo” (ej. diabéticos, alcohólicos) e individuos en “alto riesgo” (ej. cáncer hematológico) de padecer una ENI.(Tabla 1)

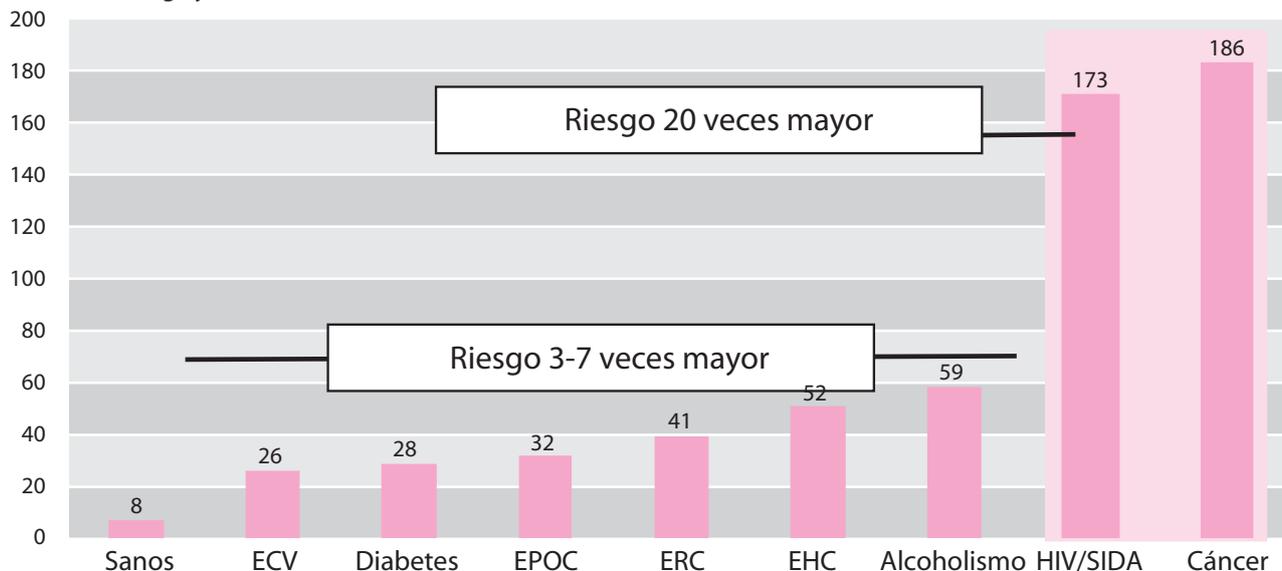
RELACIÓN ENTRE CO-MORBILIDADES Y FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS Y ENFERMEDAD NEUMOCÓCCICA.

Enfermedad cardiovascular

Existen suficientes datos que sostienen la evidencia de la relación directa entre infección respiratoria aguda y riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular. En efecto, los pacientes con NAC, presentan un estado de inflamación sistemática que se asocia con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares no sólo durante la infección aguda, sino también después de la recuperación clínica inicial lo que podría aumentar su riesgo a más largo plazo. La NAC agrava y precipita a la enfermedad cardiovascular por múltiples mecanismos (hipoxia, deterioro de la contractilidad miocárdica, alteración de la conducción eléctrica, inestabilidad de la placa ateromatosa, vasoconstricción pulmonar y sistémica, trombogénesis).(27)

Smeeth y cols.(28) estudiaron a más de 20,000 personas con un primer IAM y más de 19,000 personas con un primer ACV. Los riesgos de ambos eventos fueron sustancialmente más altos después del diagnóstico de infección del tracto respiratorio y especialmente durante los primeros tres días de evidenciada la misma (riesgo relativo [RR] de IAM 4,95; IC 95% 4,43 -5,53; RR de ACV 3,19; IC95% 2,81-3,62). El riesgo se redujo significativamente en las semanas posteriores al diagnóstico de infección (28). Otro posible mecanismo que debe ser considerado es la invasión directa de la placa aterosclerótica por patógenos respiratorios, lo que produce inestabilidad de la placa, condición que favorece el desarrollo

Gráfico 2-Incidencia de Enfermedad Neumocócica Invasiva en Adultos (18-64 años) en Relación a los Factores de Riesgo y Co-morbilidades



ECV=enfermedad cardiovascular; EPOC=enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC=enfermedad renal crónica; EHC=enfermedad hepática crónica

Modificado de Kyaw MH, y cols. *Clin Infect Dis* 2005; 192:377-86

de IAM.(27). Un estudio multicéntrico desarrollado por Lichtman y cols.(29) evidenció en un grupo de 1145 pacientes con IAM que 7.2% tenían NAC concurrente. Un estudio posterior del mismo grupo de investigadores identificaron NAC severa al ingreso en 18,4% de pacientes con eventos cardiovasculares agudos.(30) Corrales-Medina y cols.(31) realizaron el seguimiento de 206 pacientes con NAC por *S. pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* 15 días después de la admisión hospitalaria. En este estudio, se determinó que los pacientes con NAC tuvieron 8 veces más probabilidades que los controles de tener un evento cardíaco. El riesgo de IAM se incrementó a más de 40-veces cuando se comparó el riesgo 1 año antes del episodio de NAC con el riesgo durante los 15 días del período de seguimiento (Tabla 2) (31).

Otro estudio de Corrales-Medina y cols.(32) incluyó 2287 de la cohorte Pneumonia Patient Outcomes Team (PORT) (1343 [58.7%] hospitalizados y 944 [41.3%] ambulatorios). En forma global, la incidencia de complicaciones cardíacas ocurrieron en 358 pacientes hospitalizados (26.7%) y 20 pacientes ambulatorios (2.1%). Insuficiencia cardíaca (nuevo episodio o recurrencia), arritmias (nuevo episodio o recurrencia) e IAM fueron los eventos cardíacos primarios más frecuentemente observados en 239 (66.8%), 79 (22.1%), y 13 (3.6%) de los pacientes hospitalizados y 13 (65%), 7 (35%), y 0 de los pacientes ambulatorios, respectivamente. Los valores basales del score de gravedad de NAC utilizado (PSI, Pneumonia Severity Index) fueron significativamente más altos en los pacientes que desarrollaron complicaciones cardíacas comparados con los pacientes que no tuvieron este tipo de eventos (114±35 vs 63±37; p <0.01). En este sentido, la incidencia de complicaciones cardíacas se asoció significativamente a la clase (grado, nivel) de gravedad de la NAC acorde al PSI. (1.2% para los pa-

cientes PSI Clase I hasta 47.7% para para los pacientes PSI Clase V, p<0.01).(32) En el mismo sentido, Ramírez y cols.(27) han demostrado una correlación significativa entre los valores de PSI y el riesgo de IAM en veteranos hospitalizados con NAC.

En conclusión; y más allá de la relación proporcional entre gravedad de la NAC y riesgo de complicaciones cardíacas; es importante destacar que estas no solo se observan en pacientes de las clases de PSI de alto riesgo (IV-V), sino también, en pacientes con NAC considerados de riesgo bajo (PSI clase I-III). Por consiguiente, estimar adecuadamente la probabilidad que un paciente con NAC desarrolle complicaciones cardíacas requiere de herramientas pronósticas más sensibles que los scores que evalúan la gravedad de la NAC (ej PSI, CURB-65, CRB-65, SMART-COP, etc.)

Diabetes

En diferentes series publicadas, entre un 6-25% de los pacientes con NAC fueron diabéticos.(33,34,35) En período 1998-2009; Muhammad y cols.(36) analizaron 35,925 casos of ENI en pacientes ≥18 años enrolados en la base de datos Active Bacterial Core surveillance (CDC, EEUU). La DBT fue documentada como factor de riesgo en el 35% de individuos mayores e 50 años con ENI. Asimismo, los autores detallan el efecto “multiplicador” de factores de riesgo atribuible a la DBT, ya que, por ejemplo, frecuentemente se combina a otras co-morbilidades asociadas a ENI como la enfermedad renal crónica y enfermedades cardiovasculares.(36)

Weycker y cols. demostraron a partir de análisis de 2 bases de datos (>25 millones de personas ≥5 años, 2007-2010) que las personas diabéticos entre 50-64 años tienen 2.3 veces más probabilidades de padecer NAC que

Tabla 2-**Impacto Clínico de la Hiperglucemia en la Neumonía Adquirida en la Comunidad**

Autor	Tipo de estudio	N	Valor de la glucemia	Impacto Clínico
McAlister y cols ¹ .	Prospectivo	2471	≥11mmol/l	Aumento mortalidad y complicaciones
Lepper y cols ² .	Prospectivo	6891	PND: ≥6 mmol/l PD: independientemente del valor	Aumento de mortalidad
Korum y cols ³ .	Retrospectivo	2931	PND: ≥6 mmol/l PD: ≥11mmol/l	Aumento de mortalidad
Castellanos y cols ⁴ .	Retrospectivo	501	5,7-6,9 mmol/l ≥7 mmol/l	Aumento de complicaciones Aumento de los días de estadia
Falgueras y cols ⁵ .	Prospectivo	660	≥7 mmol/l	Aumento de mortalidad y de derrame pleural
Godar y cols ⁶	Retrospectivo	969	?90 mmol/l y ?140 mmol/l	Aumento de los días de estadia

PND=personas no diabéticas; PD:personas diabéticas

1-Mcalister F, et al. *Diabetes Care* 28:810-815, 2005

2-Lepper P, et al. *BMJ* 2012;344:e3397 doi: 10.1136/bmj.e3397

3-Korum JB, et al. *Diabetes Care* 2008;31:1541-5.

4-Castellanos M, et al. *International Archives of Medicine* 2010, 3:16

5-Falguera M, et al. *Chest* 2005;128:3233-3239.

6-Godar D, et al. *WMJ* 2011;110-1: 14-20.

las personas no-diabéticas (2.1 y 4.6 para personas insulino-dependientes y no-insulino dependientes respectivamente).(37)

Numerosos estudios han demostrado la relación entre la hiperglucemia en la admisión hospitalaria por NAC y la evolución desfavorable de estos enfermos ya sea durante la internación o posterior al alta.(33) McAlister y cols.(38) han demostrado en un estudio prospectivo que incluyo a mas de 2700 pacientes con diagnóstico de NAC, que valores de glucemia al ingreso hospitalario >11mmol/l se asociaron a un riesgo aumentado de mortalidad y de complicaciones hospitalarias (Tabla 2).(38) En este sentido, Lepper y cols.(39) demostraron en un interesante estudio que incluyó pacientes con NAC sin DBT conocida, que niveles de glucemia al ingreso >6mmol/l fueron un predictor de mortalidad a los 28 y 90 días.(10)(Tabla 2) Este es el primer estudio que demostró un aumento significativo del riesgo de muerte para valores de glucemia

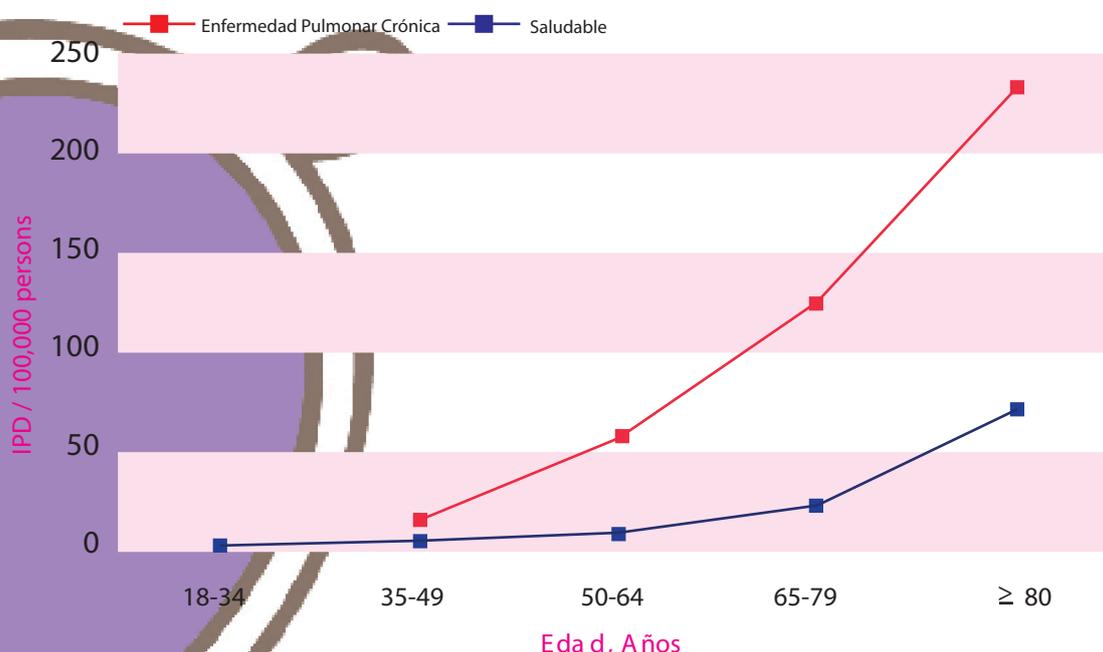
>6mmol/l.(39) Es importante destacar que este estudio, a diferencia de otros, no permite establecer una relación causal entre la hiperglucemia al ingreso hospitalario y mortalidad. Tampoco establece si la corrección de la glucemia en pacientes con NAC es relevante en términos de resultados clínicos.(39)

En síntesis, numerosos estudios han demostrado la relación entre hiperglucemia en la admisión hospitalaria por NAC y la evolución desfavorable de estos enfermos. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos con diseños adecuados para definir el valor de glucemia óptimo y determinar las intervenciones terapéuticas adecuadas para reducir la mortalidad en pacientes con NAC.

Enfermedad Respiratoria Crónica

Los pacientes con EPOC tienen un riesgo incre-

Gráfico 3-**Incidencia de Enfermedad Neumocócica invasiva en Adultos Sanos versus Pacientes con Enfermedad Pulmonar Crónica.**



Adaptado de Kyaw et al. *J Infect Dis* 2005;192:377-86

mentado de padecer ENI, especialmente personas con edad avanzada. Kyaw y cols. demostraron que la incidencia de ENI en adultos mayores con y sin EPOC fue de 233.4/100,000 personas y 71.2/100,000 personas, respectivamente (Gráfico 3).(4) Las causas infecciosas de exacerbación de la EPOC corresponden al 60-80% de los casos. De ellas, *H.influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *S.pneumoniae* son los agentes etiológicos más frecuentes. (4)

Las infecciones respiratorias tienen una importante relación con el asma y pueden provocar incremento de los síntomas y exacerbaciones en estos pacientes. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los microorganismos relacionados con estos eventos son virus respiratorios, pero también bacterias como el *S.pneumoniae*.(40) Juhn y cols.(40) realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 174 pacientes con enfermedad neumocócica grave y demostraron que la presencia de asma se asoció a un riesgo incrementado 2.4 veces de padecer este tipo de infecciones (95%IC:0.9-6.6; p=0.09). Nuorti y cols.(41) demostraron en un estudio de casos y controles (>200 pacientes) que la incidencia de ENI se asoció significativamente con el tabaquismo tanto activo como pasivo (OR 4.1; 95%IC: 2.4 -7.3 y OR 2.5; 95%IC: 1.2 -5.1, respectivamente).(41) Un dato clínicamente relevante de este estudio es que la incidencia de ENI entre personas no-fumadoras y ex-fumadoras mostró diferencias no significativas luego de >10 años de la cesación tabáquica (reducción de incidencia de 14%/año).(41) En este sentido, Grau y cols.(42) evidenciaron que 30% de los pacientes con ENI (220/745) no presentaron co-morbilidades. Estos sujetos fueron frecuentemente tabaquistas (56%) y abusadores de alcohol.(42)

Un total de 1336 pacientes con NAC confirmada fueron comparados con sujetos controles por Almirall y cols.(43) en España. El tabaquismo, el asma, la bronquitis crónica, la necesidad de oxigenoterapia y/o de uso de inhaladores, la convivencia con niños y los cambios frecuentes de temperatura en el ambiente laboral, fueron factores de riesgo significativamente asociados con NAC.(II) Asimismo, haber recibido la vacunación antigripal y AN y la consulta odontológica durante el último año fueron factores protectivos.(43) En este punto, interesantemente, Pearson y cols.(44) determinaron que la prevalencia de vacunación antigripal y AN fue significativamente menor en personas fumadoras y ex fumadoras en comparación con sujetos no fumadores.(44)

Enfermedad Renal Crónica

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) poseen un alto riesgo de sufrir complicaciones infecciosas, de forma similar a los pacientes con otros tipos de defectos inmunológicos adquiridos o aquellos que reciben tratamientos inmunosupresores. En efecto, las enfermedades cardiovasculares e infecciosas siguen siendo

las causas de muerte más frecuentes en este grupo de enfermos.(45)

El déficit inmunitario secundario a la uremia es multifactorial y está influenciado por la intoxicación urémica *per se*, por alteración del metabolismo renal de proteínas inmunológicamente activas y por los efectos específicos vinculados con terapia de reemplazo renal (diálisis).(45)

James y cols.(46) estudiaron la incidencia y el impacto clínico de la NAC una cohorte poblacional de más de 35,000 personas con una tasa estimada de filtrado glomerular (TeFG) menor a 60 mL/min/1.73m² no sometidas a diálisis (Calgary, Canadá).(46) La hospitalización por NAC fue más significativamente mayor en los pacientes añosos, con una incidencia de 1.06 hospitalizaciones/ 1,000 personas-año en los más jóvenes (18-54 años) y de 25.35 hospitalizaciones/1,000 personas-año en las personas añosas (>75 años), con una TeFG de 104 mL/min/1.73 m².(46)

Los efectos de la sobre la prevalencia de hospitalización por NAC fue significativamente modificado por la edad. Para participantes con TeFG ≥ 105 mL/min/1.73 m², las tasas se incrementaron de rates 4.68 hospitalizaciones/1,000 personas-año en individuos de 18-54 años a 79.79 hospitalizaciones/1,000 personas-año en aquellos ≥ 75 años (P <0.001).(James) Las tasas para participantes con TeFG <30 mL/min/1.73 m² fueron de 40.55 hospitalizaciones/1,000 personas-años en individuos de 18 a 54 años y de 100.53 hospitalizations/1,000 personas-años en el grupo de ≥ 75 años (P <0.001).(46)

Luego de ajustar el grupo de 18-54 años por edad, sexo, nivel socio-económico, etnia, y co-morbilidades, el riesgo de hospitalización comparado con aquellos con una TeFG de 60 to 104 mL/min/1.73 m², fue 3 veces mayor en aquellos con una TeFG de 45 to 59 mL/min/1.73 m² y 15 veces mayor en los individuos con una TeFG <30 mL/min/1.73 m².(46)

El riesgo de hospitalización para participantes de 55-64 años se incrementa 5 veces en aquellos individuos con una TeFG <30 mL/min/1.73 m²; mientras que en los estratos más añosos (65-74 y ≥ 75 años) el riesgo se incrementa modestamente con las sucesivas disminuciones de la TeFG, sugiriendo la significativa influencia de la edad en este grupo, más allá de la presencia o no de la co-morbilidad.(46)

La mortalidad dentro de los 30 días de la hospitalización fue de 1.15 muertes/1,000 personas-años en el grupo 18-64 años and 21.57 muertes/1,000 personas-años en aquellos ≥ 65 años. Con la disminución de la TeFG de 60-104 a <30 mL/min/1.73 m², la tasa de mortalidad por NAC se incrementó de 0.17 a 8.55 muertes/1,000 personas-años en participantes de 18-64 años y de 2.80 a 33.64 muertes/1,000 personas-años en aquellos ≥ 65 años.(46)

En conclusión, los riesgos de hospitalización y muerte por NAC están incrementados en los pacientes con ERC y son mayores aún en los individuos añosos y aquellos con bajas TeFG. Estrategias preventivas, incluyendo programas específicos de vacunación, deben ser

implementados en este grupo de pacientes de alto riesgo

Enfermedades Onco-Hematológicas

Ciertos subgrupos de pacientes con enfermedades onco-hematológicas han demostrado ser especialmente vulnerables a las infecciones neumocócicas, incluyendo pacientes con enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y esplenectomizados.(47) Los pacientes transplantados de médula ósea (TMO) y aquellos que desarrollan enfermedad crónica de injerto contra huésped, también tienen un riesgo aumentado para este tipo de infecciones.(48, 49)

García Vidal y cols. han publicado un estudio prospectivo sobre la clínica y la epidemiología de la enfermedad neumocócica en pacientes con cáncer (60.3 % con enfermedad hematológica y 39.7% con tumores sólidos).(50) Se documentaron 971 bacteriemias de las cuales 6.5% fueron por *S.pneumoniae*, siendo este el segundo agente etiológico entre los Gram-positivos y el quinto en el análisis global (Gram-positivos+Gram-negativos).(50) En la mayoría de los pacientes, la bacteriemia por neumococo fue asociada a los cuidados de la salud (61.9%); en 33% de los casos tuvo origen en la comunidad (asociadas a NAC) y el 4.8% restante fueron de origen nosocomial.(50) Todos los aislamientos de *S.pneumoniae* fueron sensibles a la penicilina, sin embargo, la resistencia a ceftazidima fue del 43%. Este dato es relevante ya que la mayoría de las guías para el tratamiento antibiótico empírico de la neutropenia febril incluyen la monoterapia con ceftazidima como una de las opciones en pacientes con neutropenia de alto riesgo secundarias a cáncer.(50)

La mortalidad precoz (dentro de las primeras 24 hs) fue 4,8% y la mortalidad global (dentro de los 30 días) fue 14.3%. No hubo diferencias significativas en la mortalidad precoz ni global entre las bacteriemias por *S.pneumoniae* y otros microorganismos.(50)

Adicionalmente, en este estudio se demostró que los serotipos de neumococo documentados con mayor frecuencia fueron el 19A y el 14. Varios autores han demostrado que el serotipo 19A se encuentra fuertemente ligado a la resistencia bacteriana.(50) De todos los serotipos identificados, el 72.4% estuvieron incluidos en la vacuna polisacárida 23-valente (PPSV23) y 53.5% en la vacuna conjugada 13-valente (PCV13). El 27% de los serotipos aislados no estuvieron cubiertos por ninguna de las vacunas AN actualmente disponibles.(50)

Youssef y cols.(51) han reportado en un estudio que enroló a casi 8000 enfermos, una incidencia de enfermedad neumocócica de 7/1000 pacientes sometidos a TMO (*mayor entre transplantes alogénicos en relación a los autólogos*). Esta incidencia es mayor a la reportada en pacientes con cáncer de órgano sólido (3/1000) o enfermedad hematológica (5/1000).(4). De los pacientes reportados por estos autores, el 68% tenían leucemia o linfoma. La enfermedad neumocócica se presentó como neumonía bacteriémica en el 61% de los casos, el 19% como neumonía no-bacteriémica, y el 15% como bacteriemia no complicada.(51) No se registraron pacientes con meningitis, artritis séptica,

empiema u otra localización neumocócica extra-pulmonar. Los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con corticoides y aquellos que padecían linfoma presentaron un riesgo aumentado de neumonía bacteriémica.(51)

Bisharat y cols.(52) publicaron una revisión de 30 años de la literatura inglesa (1966-96) en relación al riesgo de infección y muerte post- esplenectomía.(44) Sobre un total de 19,680 esplenectomías seguidas a 7 años, la incidencia global de infección fue 3.2% con una mortalidad de 1.4%.(52) Cuando se estratificaron los pacientes respecto de la causa de esplenectomía, la incidencia de infección fue mayor entre los pacientes con talasemia mayor (8.2%) y anemia de células vellosas (7.3%) en quienes se observó una mortalidad también mayor a la media global (5.1% y 4.8%, respectivamente). La menor incidencia de infección fue observada en los pacientes esplenectomizados debido a púrpura trombocitopénica idiopática (2.1%) y a traumatismo (2.3%).(52) *S.pneumoniae* fue el agente etiológico de la mayoría de las infecciones (66%).(52)

Enfermedades Inflamatoria Intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se asocia con condiciones que pueden predisponer a las infecciones, tales como la falta de una respuesta inmune innata apropiada, la desnutrición, múltiples cirugías y tratamientos con drogas inmunosupresoras y medicamentos biológicos.(53)

La NAC es una de las infecciones más frecuentemente reportadas en los estudios clínicos de EII.(54) La incidencia anual de NAC reportada en este grupo de pacientes es de 138/10,000 comparada con 76/10,000 de la cohorte sin EII (HR 1.82, 95%IC:1.75-1.88).(54) El riesgo es mayor en los pacientes con enfermedad de Crohn (HR 1.71, 95%IC: 1.62- 1.80) respecto de aquellos con colitis ulcerosa (HR 1.41, 95%IC: 1.34- 1.48).(54) El uso de corticosteroides o narcóticos se asocia con un riesgo ~2 veces mayor de NAC en los pacientes con EII.(55) De hecho; un paciente con EII se considera que está inmunocomprometido cuando se reúne alguno de los siguientes criterios: en primer lugar, tratamiento con corticosteroides en dosis ≥ 20 mg de prednisona por más de dos semanas, tratamiento con inmunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina y o metotrexato), inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) o el factor de necrosis antitumoral (TNF) (infiximab, adalimumab y otros).(55) Asimismo, el uso de inhibidores de la bomba de protones se asocia con un leve aumento del riesgo de NAC en pacientes con EII.(55)

VACUNACION ANTINEUMOCOCCICA

En la actualidad contamos con dos tipos de vacunas antineumocócicas: las vacunas polisacáridas y las vacunas conjugadas .

-Vacuna polisacárida 23-valente

Desde principios de 1980, la vacuna polisacárida 23-valente (PPSV23) está disponible en el mercado. Contiene antígenos polisacáridos capsulares purificados de 23 serotipos de *S.pneumoniae* (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). De acuerdo a las recomendaciones del ACIP (Comité Asesor de Prácticas en Inmunizaciones, dependiente del Centro de Control de Enfermedades [CDC; EEUU]) PPSV23 esta indicada para prevención de la ENI entre todos los adultos ≥ 65 años, y personas con co-morbilidades y factores de riesgo (incluyendo enfermedad cardiovascular, respiratoria y renal crónica, diabetes, tabaquismo, e inmunosupresión entre otras) a partir de los 2 años de edad.(56)

Sin embargo, la evidencia respecto del rol de PPSV23 en la prevención de enfermedad neumocócica es controvertida. La falta de consistencia entre los resultados reportados por los estudios observacionales y los ensayos clínicos randomizados (ECR) es una de las causas principales de la controversia en este sentido. A pesar de los múltiples estudios realizados por casi 30 años con la vacuna polisacárida, los resultados difieren si se considera la metodología utilizada.

Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane sobre la efectividad de PPSV23 incluyó 15 ECR (n=48,656 adultos) y 7 estudios no-randomizados (ENR) (n = 62,294 adultos).(57) Es importante aclarar que todos estos estudios se realizaron en en países Europeos y focalizaron en vacunas con menos serotipos (PPVS3, PPVS12,

PPVS13, PPVS14, y PPVS17). En los ECR la eficacia de la vacuna fue 74% (95%IC: 56-85) para prevención de ENI), mientras que para NAC de toda causa fue 29% (95%IC:3-48). Dos detalles importantes relacionados con este estudio es que la heterogenicidad de la muestra no permite ser conclusivo y, ademásno se observó impacto de la vacunación sobre la mortalidad.(57) Una debilidad mayor de estos hallazgos es que los pacientes en que se observaron los efectos benéficos de PPSV23 fueron jóvenes sanos; mientras que los datos de individuos >50 años, con factores de riesgo y/o co-morbilidades son escasos y en su mayoría desfavorables (-56% [95%IC: -6.94 – 65] y 3% [95%IC: -1.46 – 35] de efectividad para ENI y NAC de toda causa en este grupo). Respecto de los ECR el rango de eficacia de PPV23 fue de 26-70% en adultos sanos y 52% en sujetos no inmunocomprometidos con enfermedades crónicas.(57)

Huss y cols.(58) condujeron una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos de eficacia de vacuna polisacárida considerando la calidad metodológica de los mismos. Se incluyeron 22 ensayos clínicos de los cuales, en 13 (59%) se incluyeron pacientes añosos y/o adultos con enfermedades crónicas y/o historia de NAC y en 8 (36%) se utilizó la vacuna PPSV23. Considerando todos los ECR, el RR para presunta NAC neumocócica y NAC de toda causa fue de 0.64 (95%IC:0.43–0.96) y 0.73 (95%IC:0.56–0.94) respectivamente, con un nivel significativo de heterogenicidad entre los estudios analizados.(58) En el mismo sentido, el RR para mortalidad de toda causa fue 0.97 (95%IC:0.87–1.09), con una moderada heterogenicidad entre estudios. Sin embargo, cuan-

Tabla 3-Vacuna Anti-neumocócica Polisacárida: Efectividad (Meta-análisis)

Referencia	ENI		Neumonía neumocócica	
	sin FR	con FR	sin FR	con FR
Ref. 1	73% (OR 0.27, [0.13-0.49])	ND	42% (OR 0.58, [0.47-0.72])	-15% (OR 1.15, [0.36-3.74])
Ref. 2	ND	ND	71% (OR 0.29, [0.20-0.42])	42% (OR 0.27, [0.18-1.00])
Ref. 3	63% (OR 0.37, [0.07-1.91])	ND	19% (OR 0.81, [0.49-1.33])	-27% (OR 1.27, [0.65-2.49])
Ref. 4	65% (OR 0.35, [0.08-1.49])	20% (OR 0.80, [0.22-2.88])	16% (OR 0.84, [0.47-1.50])	-20% (OR 1.20, [0.75-1.92])
Ref. 5	49% (OR 0.51, [0.21-1.23])		-3% (OR 1.03, [0.86-1.25])	
Ref. 6	ND		-4% (OR 1.04, [0.78-1.38])	

ENI=enfermedad neumocócica invasiva; FR=factores de riesgo para enfermedad neumocócica

1-Hutchison B, et al. *Can Fam Physician* 1999; 45: 2381-93;

2-Cornu C, et al. *Vaccine* 2001; 19: 4780-90.

3-Watson L, et al. *Vaccine* 2002;20: 2166-73;

4-Melegaro A, et al. *Eur J Epidemiol* 2004; 19:353-63.

5-Conaty S, et al. *Vaccine* 2004; 22: 3214-24;

6-Huss A, et al. *Can Med Assoc J* 2009; 180: 48-58

La eficacia de la vacuna polisacárida es escasa entre los subgrupos de adultos con enfermedades crónicas en comparación con la alcanzada en adultos sanos. Este efecto resulta ser paradójico dado que los grupos de mayor riesgo de ENI en el adulto mayor son los pacientes con patologías concomitantes y factores de riesgo. Ni los estudios clínicos experimentales, ni los estudios epidemiológicos observacionales sustentan la eficacia de la vacuna polisacárida en la prevención de la neumonía neumocócica no bacteriémica.

do fueron considerados sólo los estudios con alta calidad metodológica (ECR), los autores evidenciaron un escaso efecto protector de la PPSV23 (RR 1.20, 95%IC:0.75–1.92 para presunta NAC neumocócica y 1.19, 95%IC 0.95–1.49 para NAC de toda causa). Resultados similares fueron observados cuando fueron analizados por separado los estudios que incluyeron pacientes añosos y/o adultos con enfermedades crónicas y/o historia de NAC (RR 1.04, 95%IC:0.78–1.38, para presunta NAC neumocócica; 0.89, 95% IC:0.69–1.14, para NAC de toda causa; y 1.00, 95%IC 0.87–1.14 para mortalidad de toda causa).(58)

Existen varios factores que contribuyen a la dificultad para evaluar la eficacia de esta vacuna a partir de la evidencia científica publicada: (i) la baja frecuencia del resultado clínico más frecuentemente medido (ENI), (ii) la falta de precisión y criterios diagnósticos uniformes para NAC (heterogenicidad diagnóstica), (iii) la variabilidad de la eficacia vacunal en relación a la edad, factores de riesgo y co-morbilidades asociadas un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad neumocócica (heterogenicidad poblacional) y, (iv) la mayoría de los estudios son europeos y norteamericanos.

En síntesis, los meta-análisis sobre efectividad de vacuna polisacárida demuestran en general (Tabla 3): i-aceptable efecto protector contra ENI en el adulto mayor SIN factores de riesgo, ii-escasa protección contra ENI en el adulto mayor CON factores de riesgo, iii-eficacia demostrada en NAC neumocócica no bacteriémica

-Respuesta inmune a las vacunas polisacáridas

Los polisacáridos planos incluidos en la vacuna 23 valente están conformados por secuencias muy repetitivas que ante la primera interacción con los linfocitos B (zona marginal de ganglios linfáticos y bazo) conduce a una activación parcial de éstos. Este tipo de respuesta inmune se denomina T-independiente y se caracteriza por el limitado procesamiento antigénico y restricción genética lo que se traduce en: i-baja conmutación (“switch”) isotípica; ii-producción (limitada) de anticuerpos de baja afinidad (IgM>IgG e IgA); iii-depleción del pool total de linfocitos B; iv-ausencia de linfocitos B de memoria; y v-falta de impacto en la inmunidad de mucosas; esto es, no ejerce efecto sobre la portación nasofaríngea (“efecto rebaño” negativo).(59, 60)

Los depleción de la población de linfocitos B y la ausencia de memoria inmunológica condicionan que, ante re-vacunaciones con vacunas polisacáridas, la respuesta sea de menor intensidad y generalmente más lenta. Este fenó-

meno se conoce como **hiporrespuesta** y es característico de las re-vacunaciones con este tipo de vacunas.(61) La implicación clínica de la hiporrespuesta en vacuna AN polisacárida no ha sido establecida.(59, 60)

El marcador subrogado de eficacia en vacunas es la medición de anticuerpos la cual puede realizarse de dos maneras: i-medición de los niveles “cuantitativos” de anticuerpos (eg. ELISA), y ii-medición de la actividad opsonofagocítica de los anticuerpos (niveles OPA [opsonophagocytosis assay]), lo que constituye uno de los principales mecanismos de defensa del organismo frente al neumococo. A continuación se resumen los hallazgos de dos estudios que incluyeron pacientes añosos con factores de riesgo determinaron los niveles cuantitativos y cualitativos (OPA) inducidos por la vacuna PPV23.

- La vacunación con PPV23 en adultos ≥65 años muestra menor eficacia protectora. La eficacia de la vacuna frente a ENI se ve reducida con la edad en forma significativa.(62)

La primovacuna con PPV23 en adultos ≥60 años muestra respuestas más bajas en sujetos añosos y con un número mayor de co-morbilidades.(63)

-Vacuna conjugada 13 valente

La vacuna PCV13 (*Prevenar 13*®, Pfizer) es la sucesora de la PCV7 (*Prevenar*®, Pfizer). La PCV13 contiene 13 serotipos de polisacáridos capsulares neumocócicos; que, al igual que en PCV7, se encuentran conjugados individualmente con la proteína diftérica transportadora CRM197 lo cual le confiere a esta vacuna (a diferencia de la PPSV23) la posibilidad de generar una respuesta inmune T dependiente con inducción de memoria inmunológica (Tabla 4). Además de los serotipos **4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F** incluidos en la PCV7, PCV13 también incluye los serotipos **1, 3, 5, 6A, 7F y 19A**.

La conjugación del polisacárido plano con la proteína transportadora CRM197 permite que el complejo sea reconocido como un antígeno proteico y, de ese modo, inducir la mencionada respuesta T-dependiente (activación total del linfocito B) que se caracteriza por: i-altos niveles de conmutación (“switch”) isotípica; ii-producción elevada de anticuerpos de alta afinidad (IgG e IgA); iii-expansión clonal del pool de linfocitos B; iv-generación de linfocitos B de memoria; y v-impacto en la inmunidad de mucosas (IgA); lo que se traduce en reducción de la portación nasofaríngea (“efecto rebaño” positivo).(59, 60)

Tabla 4-Diferencias entre PPV23 y PCV13

Propiedad	PPV23	PCV13
Efectiva en niños	No	Si
Genera inmunidad de memoria	No	Si
Efecto booster	No	Si
Reduce la portación NF	No	Si
Hiporrespuesta a dosis repetida	Si	No

Modificado de Harrison LH. Clin Microbiol Rev 2006;19:142-164.

La vacuna antineumocócica conjugada 7-valente (PCV7) ha tenido un alto impacto en aquellos países en donde ha sido licenciada. Su uso rutinario de la vacuna PCV7 en los lactantes y niños de corta edad resultó en una reducción significativa de otitis media, NAC y ENI producida por los serotipos vacunales.(64-67). Unos de los resultados más sorprendentes obtenido a partir de la inmunización pediátrica con PCV7 lo constituye el efecto indirecto observado en la población adulta no vacunada a partir de la reducción de la portación nasofaríngea en niños (el ya mencionado “efecto rebaño”). Dentro de los 3 años de introducción de la vacuna el Centers for Disease Control and Prevention (CDC; Atlanta, EEUU) ha reportado una reducción significativa de la incidencia de ENI en pacientes adultos, sugiriendo que se previenen 2 casos en adultos por cada niño vacunado.(68) Pilishvili y cols. han publicado recientemente que la incidencia de de ENI global y la producida por los serotipos contenidos en la PCV7 decreció para todos los grupos etarios en un 45% y 94%, respectivamente.(69)

Sin embargo, incluso después de los efectos indirectos de la vacunación pediátrica, la incidencia de ENI producida por los serotipos incluidos en la vacuna PCV7 se mantuvo elevada en las personas infectadas por el HIV de 18-64 años (64/100.000 personas).(84) Por otra parte, en EEUU, solo el 50% de los casos de ENI en adultos inmunocomprometidos en 2010 fueron causados por los serotipos incluidos en la vacuna PCV13; otro 21% fueron causadas por los serotipos contenidos en sólo PPSV23 (CDC, datos no publicados, 2011).

PCV13 ha sido aprobada en más de 70 países para la inmunización activa para la prevención de la NACy la ENI en adultos de ≥ 50 años de edad causada por S.pneumoniae serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F -Agencia Regulatoria Europea de Medicamentos (EMA) (Octubre 2011); Food and Drug Administration (FDA) (Diciembre 2011); Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) (Enero 2012)-.

La aprobación de PCV13 se fundamenta en los resultados obtenidos en dos estudios aleatorizados y multicéntricos de inmunogenicidad realizados en EEUU y Europa. En estos ensayos clínicos se incluyeron individuos adultos sanos y adultos inmunocompetentes (≥ 50 años) con afecciones subyacentes estables, y distintos factores de riesgo para infección neumocócica los cuales recibieron una sola dosis de PCV13 o PPSV23. La unidad de medida utilizada fueron los títulos geométricos medios (TGM) de anticuerpos con actividad opsonofagocítica (OPA) determinados por la técnica de ELISA para cada serotipo al mes de haber recibido la vacuna.

En grupo de adultos de 60-64 años y >70 años, PCV13 indujo una respuesta inmune con TGM/OPA comparables o superiores a las respuesta provocadas por PPSV23 (Tabla 3).(8) Los TGM/OPA inducidos por PCV13 en adultos de 50-59 años fueron comparables para los 13 serotipos con aquellos generados por la administración de PCV13 en adultos de 60-64 años (Tabla 5) (71). Finalmente, en los estudios de administración secuencial, los individuos que recibieron PPSV23 como dosis inicial

Tabla 5-Resultados de los Estudios de Inmunogenicidad PCV13 vs PPSV23

Pacientes 60-64 años no vacunados previamente con PPSV23 (PCV13 vs PPSV23)

TGM/OPA generados por PCV13 en relación a PPSV23

- no inferiores en 12 serotipos en común.
- superiores en 8 de los 12 serotipos en común

Pacientes no vacunados previamente con PPSV23 (50-59 años vs 60-64 años, PCV13 ambos grupos)

TGM/OPA generados por PCV13 en el grupo 50-59 años en relación al grupo 60-64 años

- no inferiores en 13 serotipos en común.
- superiores en 8 de los 13 serotipos en común

Pacientes >70 años vacunados previamente con PPSV23 (≥ 5 años) (PCV13 vs PPSV23)

TGM/OPA generados por PCV13 en relación a PPSV23

- no inferiores en 12 serotipos en común.
- superiores en 10 de los 12 serotipos en común

Pacientes 60 a 64 años no vacunados con PPSV23 (PPSV23 seguido de PCV13 un año después vs solo PCV13).

TGM/OPA generados por PPSV23→PCV13 en relación a PCV13

- TGM/OPA generados por PPSV23→PCV13 fueron inferiores a los inducidos por PCV13 sola.

PCV13=vacuna conjugada 13-valente

PPSV23=vacuna polisacárida 23 valente

TGM/OPA=títulos geométricos medios de anticuerpos con actividad opsonofagocítica

Los estudios demostraron que para los 12 serotipos comunes, PCV13 indujo niveles de anticuerpos comparables o superiores que aquellos inducidos por PPSV23

del estudio tuvieron menores TGM/OPA a la subsiguiente administración de una dosis de PCV13 1 año más tarde que los que habían recibido PCV13 como la dosis inicial.(71) Los datos sobre la inmunogenicidad de PCV13 en adultos inmunocomprometidos no están disponibles. Los estudios demostraron que para los 12 serotipos comunes, PCV13 indujo niveles de anticuerpos comparables o superiores que aquellos inducidos por PPSV23.

El ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) recomienda para los adultos de ≥ 19 años inmunocomprometidos, asplenia funcional o anatómica, fístula de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares, y que no han recibido previamente PCV13 o PPSV23, administrar una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 8 semanas después con el fin de ampliar la cobertura de serotipos. Una segunda dosis se recomienda PPSV23, 5 años después de la primera dosis es recomendada en este grupo de individuos de alto riesgo.(72).

La *Tabla 6* resume las indicaciones de vacunación AN de acuerdo al Consenso de Vacunación en el Paciente Adulto de la Asociación Panamericana de Infectología (API).

El perfil seguridad de PCV13 se evaluó en aproximadamente 6.000 adultos ≥ 50 años no vacunados y vacunados previamente con PPSV23. La incidencia general de eventos adversos graves reportados dentro de primeros meses de la dosis inicial fue $< 2\%$ para ambas vacunas, sin diferencias significativas entre los dos grupos. Las re-

acciones adversas notificadas con PCV13 fueron: dolor, enrojecimiento e hinchazón en el sitio de la inyección, limitación del movimiento del brazo inyectado, fatiga, y cefalea.(71)

-Vacunación Antineumocócica y el Especialista en Medicina Interna

El paciente con co-morbilidades y/o factores de riesgo para enfermedad neumocócica es asistido, en general, por varios especialistas.(73) En un estudio sobre casi 3000 sujetos ≥ 65 años en un hospital general de mediana complejidad, se determinó que la media de especialistas vistos por estos pacientes durante el último año fue de 4.5.(*Curcio y cols. datos propios no publicados*) El especialista en medicina interna concentra, en muchos de los casos, este grupo heterogéneo de pacientes. Teniendo en cuenta el rol de determinadas enfermedades en la ENI y la NAC, ya sea como co-morbilidad primaria y/o como “multiplicadora” de otras condiciones subyacentes (enfermedad cardiovascular DBT, DBT y enfermedad renal, enfermedad inmunológica y tratamientos inmunosupresores, entre otras), es necesario la invalorable tarea de los médicos internos así como de su interacción sinérgica con los diferentes profesionales con el fin de aumentar las tasas de vacunación anti-neumocócica. Las encuestas entre adultos > 50 años arrojan como resultado que las personas no reciben vacunas porque no saben que deben

Tabla 6- Recomendaciones de Vacunación Anti-neumocócica en el Paciente Adulto (Asociación Panamericana de Infectología [API]; 2012)

Cualquier adulto que desee evitar las enfermedades neumocócicas puede vacunarse.

La vacunación contra el neumococo es especialmente indicada en adultos de cualquier edad condiciones de riesgo:

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Tabaquismo.
- Enfermedad cardiovascular crónica.
- Diabetes
- Alcoholismo y las enfermedades hepáticas crónicas
- Insuficiencia renal crónica y el síndrome nefrótico.
- Trasplantes de órganos hematopoyéticos o sólidos.
- Portación de implantes cocleares
- Fístula de líquido cefalorraquídeo.
- Inmunosupresión, incluyendo a las personas que viven con HIV y aquellas que reciben tratamiento inmunosupresor.
- Asplenia anatómica o funcional

El grupo de consenso de API aconseja la inmunización de los adultos mayores y los inmunosuprimidos con vacuna AN conjugada. Cuando se considere apropiada la utilización de ambas, para evitar el fenómeno de hiporrespuesta aparentemente inducido por PPSV23, la vacuna AN conjugada debe aplicarse primero.

El ACIP recomienda para los adultos de ≥ 19 años inmunocomprometidos, asplenia funcional o anatómica, fístula de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares, y que no han recibido previamente PCV13 o PPSV23. Administrar una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 8 semanas después con el fin de ampliar la cobertura de serotipos.

Tabla 7-Vacunación en el Paciente Adulto: Rol Central de la Interacción Médico-Paciente

Actitud frente a la Vacunación

Paciente	Médico	Tasa de Vacunación
Positiva	Positiva	90%
Negativa/Indiferente	Positiva	70%
Positiva	Negativa/Indiferente	8%

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1988;37:657-661
 Bovier, et al. *Vaccine* 2001; 19:4760-4767
 Zimmerman, et al. *Vaccine.* 2003 Mar 28;21:1510-7

ser inmunizados (74), sin embargo, la mayoría indicaron que era altamente probable que sigan las recomendaciones de su médico sobre la inmunización, lo cual pone el foco en el rol del médico en este punto particular como piedra angular para incrementar las tasas de vacunación en la población. En cierta medida; su posición frente a la indicación es clave y su compromiso indelegable; sobre todo en nuestra región (Latinoamérica), donde el paciente reconoce, valora y demanda liderazgo del profesional al que le confía uno de sus bienes más preciados: la salud. En términos de la relación médico-paciente y la vacunación varios estudios han demostrado que; cuando el paciente tiene una actitud positiva ante la misma (se quiere vacunar) y el médico lo acompaña en este sentido (quiere vacunar al paciente), el porcentaje de pacientes inmunizados efectivamente es muy alto (~90%). Cuando el paciente tiene una actitud negativa o indiferente hacia la vacunación pero el médico mantiene la actitud positiva hacia la misma; el porcentaje de vacunación se reduce pero mantiene cifras aceptables (~70%). Cuando sucede lo contrario, es decir, el paciente es que tiene una actitud positiva hacia la inmunización, pero el médico no; ya sea por desconocimiento u alguna otra razón, menos del 10% de los pacientes son inmunizados (Tabla 7). Estos resultados demuestran que el médico es la piedra angular en el proceso de vacunación ya que es la persona que, mediante su consejo; científicamente fundamentado, puede derribar la mayoría de las barreras del paciente en relación a la vacunación (pre-conceptos y miedos).(75,76).

Referencias

- 1-Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1e24.
- 2-23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:373e84. WHO position paper.
- 3-O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374:893e902.
- 4-Kyaw MH, Rose Jr CE, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;192:377e86
- 5-Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr., et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-382.
- 6-Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 383-421.
- 7-Huchon G, and European Study on Community-acquired Pneumonia. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998; 11: 986-991.
- 8-Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001; 163: 1730-54.
- 9-BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56 (Suppl 4): iv1-iv64.
- 10-Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-141.
- 11-Luna CM, Famiglietti A, Absi R; et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest.* 2000;118:1344-54.
- 12-Díaz A, Barria P, Niederman M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Chile: the increasing

Claves

- La NAC es una de las principales causas de morbi-mortalidad en todo el mundo en sujetos adultos; especialmente aquellos con factores de riesgo que incrementan la posibilidad de infección por *S. pneumoniae* el principal agente etiológico de esta patología.
- Están bien establecidas las co-morbilidades y factores de riesgo que ofician como condiciones subyacentes que con mayor frecuencia se asocian a NAC. Esto condiciona un mayor porcentaje de complicaciones e incremento de la mortalidad.
- La utilización de PPSV23 ha mostrado resultados controversiales en la prevención de NAC. Su eficacia en la prevención de ENI en pacientes añosos y/o inmunocomprometidos es baja o nula, probablemente en relación a la generación de una respuesta inmune T-independiente, con escasa memoria inmunológica.
- La PCV13 presenta una formulación innovadora basada en la conjugación del polisacárido capsular a una proteína transportadora lo que determina una respuesta inmune T-dependiente con generación de anticuerpos de alta afinidad y memoria inmunológica. De hecho, los ensayos clínicos han demostrado que PCV13 induce una respuesta inmune superior a PPSV23 a nivel cuantitativo
- En todos los ensayos clínicos, PCV13 presentó un perfil de seguridad comparable con PPSV23.
- En base a los criterios de inmunogenicidad y los parámetros de seguridad PCV13 ha sido aprobada para su utilización en pacientes ≥ 50 años.
- El ACIP recomienda para los adultos de ≥ 19 años con condiciones de inmunosupresión administrar una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 8 semanas después con el fin de ampliar la cobertura de serotipos. Una segunda dosis de PPSV23, 5 años después de la primera dosis es recomendada en este grupo de alto riesgo
- La recomendación médica es la clave para optimizar las cifras de vacunación an pacientes adultos

- prevalence of respiratory viruses among classic pathogens. *Chest* 2007;131:779-87.
- 13-Jardim JR, Rico G, de la Roza C, et al. A comparison of moxifloxacin and amoxicillin in the treatment of community-acquired pneumonia in Latin America: results of a multicenter clinical trial]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:387-93.
- 14-Economic Commission for Latin America and the Caribbean Demographic Centre (CELADE) – Population Division, *Demographic Bulletin* 2004,37(73):1-254.
- 15-Rosado-Buzzo A, Garcia-Mollinedo L, Camacho-Cordero L, et al. *Morbidity and Mortality of Community Acquired Pneumonia in Adults in Six Countries in Latin America* Val Health 2011;14:A540-A541
- 16-Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in Eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-988.
- 17-Dirección de epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación en base a datos del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud C-2. www.msal.gov.ar/hm/site/sala_situacion/PANELES/boletines/BEP2008
- 18-Istúriz R, Luna C, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J of Inf Dis* 14 (2010) e852-e856.
- 19-Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud-SNVS-Módulo C2. *Boletín Intergrado de Vigilancia Nro 106-SE4-2012-Ministerio de Salud de la Nación Argentina*.
- 20-Nacinovich F, Ruttimann R, Bonvehi P. et al. Burden of hospitalized community acquired pneumonia (CAP) in Argentina. 8 International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Iguazú Falls, Brazil. 2012.
- 21-Lopardo G, Guzzi L, Gentile J y cols. Hospitalizaciones por neumonía adquirida en la comunidad en adultos en un periodo de tres años en tres hospitales de argentina. XII Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI); 2012. Abstract 29800.
- 22-Werno AM, Murdoch DR. Medical microbiology: laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease. *Clin Infect Dis*. 2008;46:926-32.
- 23-Curcio D. On behalf of The Latin American Antibiotic Use in Intensive Care Unit Group. Antibiotics prescription in intensive care units in Latin America. *Rev Arg Microbiol* 2011;43:203-211
- 24-Rosón B, Carratalá J, Verdaguier R, et al F. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000; 31:869-74.
- 25-Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 165-9.
- 26-Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in 26-Whitney CG, Schaffner W, Butler JC. Rethinking recommendations for use of pneumococcal vaccines in adults. *Clin Infect Dis* 2001;33:662-75.
- 27-Ramirez J, Aliberti S, Mirsaeidi M, et al. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47:182-187.
- 28-Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004 Dec 16;351:2611-8.
- 29-Lichtman JH, Fathi A, Radford MJ, et al. Acute, severe noncardiac conditions in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 2006; 119: 843-850.
- 30-Lichtman JH, Spertus JA, Reid KJ, et al. Acute noncardiac conditions and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2007;116: 1925-1930.
- 31-Corrales-Medina VF, Serpa J, Rueda AM, et al. Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes. *Medicine* 2009; 88: 154-159.
- 32-Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012;125:773-81.
- 33-Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 2008;31:1541-5.
- 34-Abourizk NN, Vora CK, Verma PK. Inpatient diabetology. The new frontier. *J Gen Intern Med* 2004;19(5 Pt 1):466-71.
- 35-Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2007;30:2251-7.
- 36-Muhammad RD, Oza-Frank R, Zell E, et al. Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease among HighRisk Adults since Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine for Children. *Clin Infect Dis*. 2012 Nov 15. [Epub ahead of print]
- 37-Weycker D, Pelton S, Sheal K, et al. Excess Risk of Pneumococcal Disease in Persons with Asthma or Diabetes. *ID Week. Infectious Diseases Society Meeting, (IDSA)*, 2012.
- 38-Mcalister F, Majumdar S, Blitz S, et al. The Relation Between Hyperglycemia and Outcomes in 2,471 Patients Admitted to the Hospital With Community-Acquired Pneumonia. *Diabetes Care* 28:810-815, 2005.
- 39-Lepper P, Ott S, Nüesch E et al. Competence Network (CAPNETZ). Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study *BMJ* 2012;344:e3397 doi: 10.1136/bmj.e3397
- 40-Jung JA, Kita H, Yawn BP, et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with atopic conditions other than asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:217-21. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.045.
- 41-Nuorti JP, Butler JC, Farley MM et al. Active bacterial core surveillance team. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2000; 342: 681-42-Grau I, Ardanuy C, Calatayud L, et al. Invasive pneumococcal disease in healthy adults: increase of empyema associated with the clonal-type Sweden(1)-ST306. *PLoS One*. 2012;7:e42595.
- 43-Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J*. 2008;31:1274-84. doi: 10.1183/09031936.00095807.
- 44-Pearson WS, Dube SR, Ford ES, et al. Influenza and pneumococcal vaccination rates among smokers: data from the 2006. Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Prev Med*. 2009; 48: 180-3.
- 45-Girndt M, Köhler H, Schiedhelm Weick E et al. Production of interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 in vitro correlates with the clinical immune defect in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1995; 47: 559-565.
- 46-James MT, Quan H, Tonelli M, et al. CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:24-32.
- 47-Safdar A, Armstrong D. Infectious morbidity in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin*. 2001;17:531-570.
- 48-Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkall et al. Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation (IDWP-EBMT). Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation survey. *Br J Haematol*. 2002;117:444-450.
- 49-Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood*. 2000;95:3683-3686.
- 50-Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Gudiol C et al. Clinical and microbiological epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in cancer patients. *Journal of Infection* 2012;65:521e527.
- 51-Youssef S, Rodriguez G, Rolston KV, et al. *Streptococcus pneumoniae* Infections in 47 Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients Clinical Characteristics of Infections and Vaccine-Breakthrough Infections, 1989-2005. *Medicine* 2007;86:69-77.
- 52-Bisharat N, Omari H, Lavi I, et al. Risk of Infection and Death Among Post-splenectomy Patients. *Journal of Infection* 2001;43:182-186.
- 53-Kotton CN. Vaccines and inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2010;28:525-35.
- 54-Colombel JF, Loft us EV Jr, Tremaine WJ et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.

- 55-Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:240-8.
- 56-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR* 2010;59:1102-6.
- 57-Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008. 283 www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000422/284.frame.html.
- 58-Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180:48-58.
- 59-Pollard AJ, Goldblatt D. Immune response and host-pathogen interactions. *Methods Mol Med.* 2001;66:23-39.
- 60-Chorny A, Puga I, Cerutti A. Regulation of frontline antibody responses by innate immune signals. *Immunol Res.* 2012;54:4-13.
- 61-Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis.* 2012;205:1408-16.
- 62-Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med.* 1991;325:1453-60.
- 63-Ridda I, Macintyre CR, Lindley R, et al. Immunological responses to pneumococcal vaccine in frail older people. *Vaccine.* 2009;27:1628-36.
- 64-Miller E, Andrews NJ, Waight PA, et al. 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.
- 65-Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet.* 2007;369:1179-86.
- 66-Zhou F, Kong F, Tong Z, et al. Identification of less-common *Streptococcus pneumoniae* serotypes by a multiplex PCR-based reverse line blot hybridization assay. *J Clin Microbiol.* 2007;45:3411-5.
- 67-Tocheva AS, Jefferies JM, Rubery H, et al. Declining serotype coverage of new pneumococcal conjugate vaccines relating to the carriage of *Streptococcus pneumoniae* in young children. *Vaccine.* 2011;29:4400-4.
- 68-CDC. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States 1998–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:893-7.
- 69-Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:32–41.
- 70-Cohen AL, Harrison LH, Farley MM, et al. Prevention of invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults in the era of childhood pneumococcal immunization. *AIDS* 2010;24:2253–62.
- 71-Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) adult indication briefing document: Prevnar 13. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2011. Available at <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/bloodvaccinesandotherbiologics/>
- 72-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:16-9.
- 73-Clancy, U Moran, J Tuthill, A. Prevalence and Predictors of Influenza and Pneumococcal Vaccine Uptake in Patients with Diabetes. *IMJ* 2012; 105:1-3.
- 74-Adler GS. Influenza vaccination and self-reported reasons for not receiving influenza vaccination among Medicare beneficiaries aged >65 years—United States, 1991-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53:1012-1015.
- 75-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1988;37:657-661
- 76-Zimmerman RK, Santibanez TA, Fine MJ, et al. Barriers and facilitators of pneumococcal vaccination among the elderly. *Vaccine.* 2003 Mar 28;21:1510-7.